

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FARMACIA

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA

TÍTULO:

“ANÁLISIS DEL MODELADO *IN SILICO*, BASADO EN LA RELACIÓN
ESTRUCTURA - ACTIVIDAD COMO ESTRATEGIA PARA LA PREDICCIÓN DE LA
ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, EN EL PERÍODO DE
MAYO A DICIEMBRE DEL 2024”

MARÍA CELESTE HERNÁNDEZ MURILLO

TUTOR:

LUIS ESTEBAN JIMÉNEZ SÁNCHEZ

SEDE

ARANJUEZ, SAN JOSÉ, COSTA RICA

DICIEMBRE, 2024

I. Agradecimientos

En primer lugar, mi mayor agradecimiento es para Dios, quien me ha dado la fuerza, la paz y la esperanza necesarias para alcanzar cada uno de mis objetivos y superar los desafíos de este camino. Le agradezco profundamente por haberme guiado en momentos de duda, por darme el entendimiento y la energía cuando pensé en desistir, y por escucharme siempre. También le agradezco por bendecirme con personas maravillosas que ha puesto en mi vida, quienes me han apoyado y motivado para hacer posible uno de mis sueños.

A mi madre, Rebeca Murillo Rodríguez, y a mi padre, Gerardo Hernández Víquez, por su apoyo incondicional, por cada sacrificio y esfuerzo que han hecho por mí, y por estar siempre a mi lado, brindándome amor, respaldo y motivación en cada paso.

Agradezco profundamente a mis hermanos, Rafael Hernández Murillo, Julio Hernández Murillo y Nathalia Hernández Murillo, quienes han sido un ejemplo constante de perseverancia y valentía. A mi novio, Alexander Lizano Jiménez, quien ha sido un pilar fundamental en este proceso. Gracias por toda la confianza en mí, por impulsarme a seguir adelante, y por demostrarme que, con esfuerzo y amor, todo es alcanzable.

Agradezco sinceramente a Jefferson Alvarado, Marcela Fallas y Kathia Núñez, quienes han sido un apoyo invaluable durante estos años, y también a todas esas compañeras que estuvieron conmigo apoyándome en estos últimos cuatrimestres. Gracias por su paciencia y por acompañarme en cada etapa de este camino, por aguantar mis momentos de dudas y preocupaciones, especialmente en todas esas ocasiones en las que pensé que no lograría pasar los cursos. Su apoyo constante y palabras de aliento han sido importantes para mantenerme motivada y segura. No solo me han apoyado, sino que han estado ahí en cada obstáculo, recordándome que no estoy sola en este proceso.

También quiero agradecer a mis amigos, Carlos Oviedo González, Scott Urbina, Nicole Howell, y Annemarie Regniet, por su apoyo, paciencia y amistad durante este camino.

Finalmente, agradezco a todos mis profesores, en especial a Juan Edgar Mora Badilla, quien ha compartido enseñanzas y cariño a lo largo de estos años, siendo alguien con quien pude hablar más allá de temas académicos. Asimismo, agradezco a mi lectora, Clemencia Cruz Dyachkova, y a mi tutor, Luis Esteban Jiménez Sánchez, por su paciencia, sus consejos y el aprendizaje compartido.

II. Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico a personas muy especiales, quienes han sido mi mayor inspiración y fortaleza para culminar este proceso. A mis padres, Rebeca Murillo Rodríguez y Gerardo Hernández Víquez, por su amor incondicional y apoyo constante. Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo y por motivarme a seguir adelante siempre. A mis hermanos, Rafael Hernández Murillo, Julio Hernández Murillo y Nathalia Hernández Murillo, quienes han sido muy importantes para mí en todo este proceso.

A Dios, quien me dio las fuerzas necesarias cuando el camino parecía difícil, quien nunca me abandonó y me levantó en cada tropiezo, guiándome siempre por el camino del bien.

Quiero dedicar este logro también a mí misma, por no rendirme y por confiar en que todo saldría bien. Este trabajo refleja los años de esfuerzo, perseverancia y disciplina que he tenido para llegar hasta aquí. A lo largo de estos años, he aprendido que las notas no siempre reflejan el profesionalismo ni las capacidades de cada persona, sino la dedicación y el propósito que nos impulsan. Dedico este logro a mí misma como recordatorio de que, con determinación y propósito, todo es posible.

III. Resumen

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo principal evaluar la implementación de un modelo QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) para la predicción de la actividad biológica de análogos de la curcumina, como potenciales inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Dado que el Alzheimer es una de las principales causas de demencia y representa un desafío significativo para la salud pública, el desarrollo de nuevos tratamientos más efectivos y específicos es de gran importancia. Este estudio se enfoca en la curcumina, un compuesto con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y en sus análogos estructurales, con el fin de identificar aquellos que podrían mejorar la inhibición de la AChE, enzima clave en el progreso de la enfermedad.

Para alcanzar este propósito, se aplicaron técnicas de modelado computacional, específicamente estudios QSAR y de acoplamiento molecular, por medio de herramientas como SwissDock con AutoDock Vina, EasyQSAR, Marvin Sketch y Discovery Studio. A partir de estas simulaciones, se propuso un modelo de farmacóforo que contiene las características estructurales ideales, e incluye anillos aromáticos, que aseguran una interacción efectiva con el sitio activo de AChE. Este modelo busca facilitar la identificación de compuestos con alta afinidad de unión y eficacia inhibitoria.

La investigación se desarrolló bajo un enfoque cuantitativo, caracterizado por la recopilación y análisis de datos objetivos para describir y predecir fenómenos biológicos. Este enfoque permitió aplicar métodos *in silico* para evaluar de manera precisa las interacciones moleculares entre los análogos de la curcumina y la acetilcolinesterasa (AChE).

Los resultados obtenidos muestran que los descriptores moleculares, como el logP, la masa molar y los enlaces rotables, tienen una influencia significativa en la actividad biológica de los compuestos. Además, se identificaron análogos con alta afinidad de unión y eficacia inhibitoria, lo que valida la utilidad de estos modelos computacionales en la predicción de nuevos inhibidores. Se concluye que la integración de QSAR y acoplamiento molecular es una estrategia válida para el descubrimiento y estudio de nuevos fármacos.

IV. Tabla de contenidos

I.	Agradecimientos	2
II.	Dedicatoria	3
III.	Resumen	4
IV.	Tabla de contenidos	5
V.	Lista de tablas	8
VI.	Lista de figuras	9
VII.	Lista de abreviaturas	11
CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN		16
1.1	Introducción	16
1.2	Planteamiento del problema	17
1.3	Objetivos	19
1.3.1	Objetivo general	19
1.3.2	Objetivos específicos	19
1.4	Justificación	20
1.5	Antecedentes	23
1.5.1	Antecedentes nacionales	24
1.5.2	Antecedentes internacionales	24
CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO		35
2.1	Sistema nervioso	35
2.2.1	El Sistema nervioso central	36
2.2.2	El sistema nervioso periférico	36
2.2.3	Sistema nervioso somático	37
2.2.4	Sistema nervioso autónomo	37
2.3	Cerebro	37
2.4	Anatomía del cerebro	37
2.4.1	Lóbulo frontal	38
2.4.2	Lóbulo parietal	38
2.4.3	Lóbulo parietal	38
2.4.4	Lóbulo occipital	39
		5

2.4.5 Lóbulo temporal	39
2.4.6 Lóbulo insular	40
2.5 Neurona	40
2.6 Sinapsis	42
2.7 Neurotransmisores	42
2.7.1 Acetilcolina	43
2.7.3 Enzima de la acetilcolina	44
2.7.4 Dopamina	45
2.7.5 Serotonina	46
2.7.6 Noradrenalina	47
2.8 Enfermedad neurodegenerativa	48
2.9 Demencia	49
2.10 Enfermedad de Alzheimer	49
2.11 Trastornos del Sueño en Enfermedades Neurodegenerativas y su Impacto en el Deterioro Cognitivo	51
2.12 Factores de riesgo	51
2.12.1 Envejecimiento	52
2.12.2 Factores ambientales y de estilo de vida	52
2.12.3 Educación	52
2.12.4 Diabetes mellitus tipo 2	53
2.13 Fisiopatología de la EA	53
2.14 Manifestaciones clínicas de la enfermedad	56
2.15 Etapas de la enfermedad de Alzheimer	58
2.15.1 Fase preclínica	59
2.15.2 Fase prodrómica	59
2.15.3 Fase temprana	60
2.15.4 Fase tardía	60
2.16 Diagnóstico	60
2.17 Tratamientos	62
2.17.1 Inhibidores de la colinesterasa	63
2.17.2 Moduladores de la transmisión glutamatérgica	63

2.17.3 Carbamatos	64
2.18 Terapias no farmacológicas	67
2.19 Curcumina y análogos	69
2.19.1 Historia de la cúrcuma y su uso en medicina	69
2.19.2 Taxonomía y origen de la cúrcuma	69
2.19.3 Estructura química de la cúrcuma y propiedades fisicoquímicas	71
2.19.4 Curcumina	72
2.19.5 Propiedades de la cúrcuma contra el Alzheimer	73
2.19.6 Compuestos fenólicos: curcuminoides	73
2.19.7 Características farmacológicas (actividades biológicas)	75
2.20 Química medicinal	76
2.21 Química computacional	77
2.22 Diseño y desarrollo de fármacos	78
2.23 Etapas del desarrollo de fármacos	79
2.24 Estrategias para identificar compuestos líderes	81
2.25 Diseño de Fármacos Asistido por Computadora (DIFAC)	81
2.26 Propiedades fisicoquímicas utilizadas como descriptores moleculares	82
2.27 Biodisponibilidad y la Regla de Lipinski	82
2.28 Farmacóforo	85
2.29 Acoplamiento molecular	86
2.30 Relaciones estructura-actividad	88
2.31 Método QSAR	88
2.32 Cribado virtual	89
2.33 Indicadores de acople molecular	91
2.33.1 Energía libre de Gibbs (ΔG)	91
2.33.2 Distancia de enlace	91
2.33.3 Residuos involucrados	91
CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO	92
3.1 Diseño de investigación	94
3.2 Variables del estudio	94
3.3 Población y muestra	98

3.4 Instrumentos de recolección de datos	98
3.5 Procedimientos	100
• Configuración del <i>docking</i> molecular en SwissDock	103
3.6 Métodos de análisis de datos	106
CAPÍTULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS	107
4.1 Desarrollo del modelo QSAR	118
4.3 Propuesta del farmacóforo	129
CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	138
5.1 Conclusiones	139
5.2 Recomendaciones	140
CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	142

V. Lista de tablas

Tabla 1. Receptores de la acetilcolina	43
Tabla 2. Neurotransmisores de molécula pequeña y sus precursores.	47
Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer.	56
Tabla 4. Alteraciones neurológicas principales.	57
Tabla 5. Técnica de imagen y sus respectivas descripciones.	61
Tabla 6. Clasificación taxonómica	71
Tabla 7. Actividades biológicas de los curcuminoides en la Enfermedad de Alzheimer	74
Tabla 8. Definición de los filtros Drug-likeness	83
Tabla 9. Aspectos a considerar en el desarrollo del proceso del acoplamiento molecular	87
Tabla 10. Variables del estudio	95
Tabla 11. Software y herramientas utilizadas	100
Tabla 12. Representación estructural química en 2D de la curcumina y sus análogos	109
Tabla 13. Representación estructural química en 2D de los fármacos derivados de los carbamatos	112
Tabla 14. Análisis de propiedades fisicoquímicas y criterios de Lipinski en análogos de curcumina	115
Tabla 15. Propiedades fisicoquímicas, IC50 y criterios del filtro de Lipinski para inhibidores de AChE basados en carbamatos	117
Tabla 16. Datos de entrenamiento y descriptores moleculares utilizados en el modelo QSAR para carbamatos inhibidores de AChE	119
Tabla 17. Descriptores moleculares de IC50 predichos de los curcuminoides en el modelo QSAR	120

Tabla 18. Afinidad de unión (cambio en energía libre de Gibbs) de la rivastigmina, curcumina y sus análogos estructurales	121
---	-----

Lista de figuras

VI.

Figura 1. Ilustración de la localización anatómica de los lóbulos cerebrales (frontal, parietal, temporal y occipital).	41
Figura 2. Estructura general de una neurona, con sus componentes principales	42
Figura 3. Estructura del sitio activo de la enzima AChE	45
Figura 4. Estructura química de la dopamina (3,4- dihidroxifeniletilamina).	46
Figura 5. Disección de un cerebro normal (A) y uno correspondiente a un paciente de Alzheimer (B).	56
Figura 6. Estructura general de los carbamatos.....	65
Figura 7. Planta de la cúrcuma y rizoma	70
Figura 8. Estructura química de la curcumina	72
Figura 9. Etapas principales en el desarrollo clásico de un medicamento	80
Figura 10. Pasos para la realización de una simulación de acoplamiento molecular	87
Figura 11. Representación esquemática del proceso de cribado virtual	90
Figura 12. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la curcumina	123
Figura 13. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la bisdemetoxicurcumina	124
Figura 14. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la ciclocurcumina	125
Figura 15. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la desmetoxicurcumina	126
Figura 16. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la Di-O-metildemetoxicurcumina	126
Figura 17. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la tetrahidrocúrcuma	127
Figura 18. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la rivastigmina	128
Figura 19. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo tetrahidrocúrcuma, con la distancia entre los dos anillos aromáticos	132

Figura 20. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo ciclocurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos	132
Figura 21. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo curcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos	133
Figura 22. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo demetoxicurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos	134
Figura 23. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo di-O-metildemetoxicurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos	134
Figura 24. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo bisdemetoxicurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos	135
Figura 25. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el fármaco de control, rivastigmina.	136

VII. Lista de abreviaturas

1GQR: Código de referencia para la estructura cristalina de la acetilcolinesterasa en el Protein Data Bank (PDB)

5-HT: 5-hidroxitriptamina (Serotonina)

AA: Asociación de Alzheimer

ACh: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterasa

APP: Proteína precursora del péptido amiloide

AP: Aprendizaje profundo

ARG: Arginina

CH₃: Grupo metilo

COX-2: Ciclooxygenasa-2

COMT: Catecol-O-Metiltransferasa

CSF: Líquido cefalorraquídeo

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DIFAC: Diseño de fármacos asistido por computadora

DOPA: 3,4-dihidroxifenilalanina

ΔG : Energía libre de Gibbs

EA: Enfermedad de Alzheimer

ELISA: Enzimoimmunoanálisis ligado a enzimas

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

GLU: Glutámico

GLUT2: Transportador de glucosa 2

GLUT3: Transportador de glucosa 3

GLUT4: Transportador de glucosa 4

GLY: Glicina

GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico

H-bonds: Puentes de Hidrógeno

HIS: Histidina

HOMO: Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía

IC50: Concentración Inhibitoria Media

IHC: Inmunohistoquímica

ILE: Isoleucina

iNOS: Óxido Nítrico Sintasa Inducible

kcal/mol: Kilocalorías por mol

logP: Logaritmo del Coeficiente de Partición Octanol/Agua

LUMO: Orbital Molecular Desocupado de Menor Energía

MAO: Monoaminoxidasa

MMFF: Fuerza de Campo Molecular

MOL2: Formato de archivo para estructuras moleculares tridimensionales

MRI: Imágenes de resonancia magnética

MS: Espectrometría de masas

NET: Transportador de Noradrenalina

NIA: Instituto Nacional de Envejecimiento

NIH: National Institutes of Health

NMDA: N-Metil D-aspartato

o-metoxi (-OCH₃): Grupo funcional metoxilo orto sustituido en un anillo aromático

PDB: Protein Data Bank

PET: Tomografía por emisión de positrones

PHE: Fenilalanina

PPAR- γ : Receptor activado por proliferadores de peroxisomas-gamma

PS1: Presenilina 1

PS2: Presenilina 2

PSA: Área Superficial Polar

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship

RCSB PDB: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank

RF: Random Forest

RMSD: Desviación Cuadrática Media de las Raíces

SAR: Relación estructura-actividad

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

SVC: Support Vector Machines

SER: Serina

TF: Tratamientos farmacológicos

TNF: Terapias no farmacológicas

TopoPSA: Superficie Polar Topológica

TRP: Triptófano

TYR: Tirosina

VMAT: Transportador Vesicular de Monoaminas

WHO: Organización Mundial de la Salud (World Health Organization)

XlogP: Logaritmo del Coeficiente de Partición calculado

μM : Micromolar, unidad de concentración molar utilizada en química y biología molecular

Å: Ångström (unidad de longitud, 10^{-10} metros)

CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

En el campo de la medicina, la exploración de tratamientos alternativos ha sido de gran interés en la búsqueda de soluciones para enfermedades complejas como el Alzheimer. La medicina herbal, a lo largo de los años, ha emergido como una fuente potencial de terapias complementarias. Sin embargo, su integración como alternativa terapéutica ha encontrado desafíos y limitaciones que requieren una evaluación cuidadosa. Las plantas contienen un gran número de sustancias de naturaleza polifenólica, con capacidad para reducir los procesos inflamatorios y, por lo tanto, incrementar la resistencia a determinadas enfermedades.¹

Un avance notable en este ámbito se encuentra en el estudio de la curcumina, un componente extraído de la cúrcuma, que ha generado un notable interés en la comunidad científica debido a sus propiedades neuro protectoras. Se ha sugerido que la curcumina podría ofrecer beneficios terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer¹.

En la actualidad, los desafíos inherentes al desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos pueden abordarse de manera más efectiva gracias al progreso tecnológico en el campo de la investigación de fármacos. Entre las innovaciones destacadas se encuentran las herramientas computacionales, como el modelo QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), que han emergido como una poderosa herramienta que permite la identificación de nuevas moléculas o la modificación de las existentes, con el fin de mejorar su eficacia y seguridad en el tratamiento de diversas enfermedades. Este enfoque, que utiliza datos estructurales y propiedades fisicoquímicas de las moléculas para predecir su actividad biológica, ha demostrado ser especialmente útil en el diseño de fármacos. El uso de modelos QSAR en combinación con otras herramientas computacionales ha acelerado significativamente el proceso de desarrollo de fármacos,

reduciendo los tiempos de producción de nuevos medicamentos. Como resultado, el uso de enfoques computacionales en el diseño de fármacos ha experimentado un crecimiento continuo en los últimos años.²

El enfoque de esta investigación se desarrollará en varios pasos. Primero, se llevará a cabo una revisión exhaustiva de la literatura existente sobre la curcumina, sus análogos y su impacto en enfermedades neurodegenerativas, así como estudios previos que han utilizado modelos QSAR en contextos similares. Luego, se recopilarán datos de análogos de curcumina con actividad biológica conocida, para asegurar que todos los datos provengan de condiciones experimentales uniformes.

Posteriormente, se utilizarán herramientas computacionales para calcular los descriptores químicos y moleculares de los compuestos, y se seleccionarán aquellos que sean relevantes para la actividad biológica. El modelo QSAR se desarrollará y validará dividiendo los datos en conjuntos de entrenamiento y prueba, utilizando algoritmos. Finalmente, se analizarán los descriptores más significativos para la actividad biológica y se utilizará el modelo QSAR para predecir la actividad de nuevos análogos de curcumina. Esta investigación tiene el potencial de contribuir significativamente al campo del tratamiento del Alzheimer.

1.2 Planteamiento del problema

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, representa aproximadamente del 60 al 80 % de todos los casos. Aunque no es una consecuencia normal del envejecimiento, el factor de riesgo más importante es precisamente la edad. La mayoría de los pacientes son diagnosticados después de los 65 años, aunque alrededor del 1 % la presenta antes de esa edad. Las personas con enfermedad de Alzheimer viven un promedio de ocho años después de que los síntomas se vuelven evidentes, aunque la supervivencia puede oscilar entre cuatro y veinte años, dependiendo de la edad de inicio y otras condiciones de salud concomitantes. Dado que es una enfermedad progresiva, se estima que antes de su diagnóstico, la persona ha experimentado cambios en su sistema nervioso durante aproximadamente 10 años.³

La EA es una enfermedad neurodegenerativa para la cual aún no se conoce ninguna cura. A pesar de los numerosos intentos por encontrar un mejor abordaje terapéutico, ya sea para detener la enfermedad, disminuir su progreso o incluso curarla, los éxitos hasta el momento han sido parciales y no han alcanzado las expectativas generadas.³

Durante décadas, el Alzheimer ha representado un desafío significativo para la sociedad, el cual a menudo ha pasado desapercibido o subestimado en su impacto. Esta enfermedad neurodegenerativa no solo afecta la memoria y la cognición, sino que también ejerce un peso considerable en la salud física y mental de quienes la padecen. A lo largo de más de medio siglo, se han empleado diversos enfoques en la gestión de los síntomas del Alzheimer, especialmente en casos graves o avanzados.⁴

Los síntomas característicos, como la pérdida de memoria, la confusión y la desorientación, generan un profundo sufrimiento tanto para los pacientes como para sus familias. La búsqueda de soluciones efectivas ha llevado a la exploración de una amplia gama de tratamientos, incluidos aquellos que se basan en la curcumina, un compuesto natural conocido por sus propiedades neuro protectoras y su potencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.⁵

A pesar de los esfuerzos dedicados a encontrar terapias que puedan detener o ralentizar la progresión del Alzheimer, los resultados obtenidos hasta la fecha han sido limitados. Esta realidad subraya la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que aborden de manera efectiva esta compleja enfermedad, la cual continúa siendo una prioridad en la investigación médica actual. Por lo anterior, se genera la siguiente pregunta:

¿Cómo puede emplearse el modelo QSAR para prever la actividad biológica de los análogos de la curcumina, y así avanzar en el desarrollo de tratamientos más eficaces para la enfermedad de Alzheimer?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar el modelado *in silico* basado en la relación estructura-actividad para predecir la actividad biológica de análogos de curcumina como estrategia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Identificar las características estructurales y propiedades fisicoquímicas de análogos de la curcumina para establecer QSAR entre la estructura molecular y la actividad biológica *in vitro*.
2. Predecir las relaciones moleculares de los análogos de la curcumina con AChE en la enfermedad de Alzheimer, comparándolas con las de un fármaco de control (rivastigmina), para la selección de compuestos con potencial terapéutico.
3. Determinar las características ideales de un farmacóforo, en función de su interacción con la acetilcolinesterasa (AChE).

1.4 Justificación

Mediante esta investigación, se busca predecir una alternativa para el tratamiento del Alzheimer. El Alzheimer es una enfermedad que prevalece a nivel mundial e impacta tanto a hombres como a mujeres. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que, actualmente, más de 55 millones de personas tienen demencia en todo el mundo, más del 60 % de las cuales viven en países de ingreso mediano y bajo. Cada año, hay casi diez millones de casos nuevos. La demencia es el resultado de diversas enfermedades y lesiones que afectan al cerebro, siendo la enfermedad de Alzheimer la forma más común y que representa entre un 60 % y un 70 % de los casos. La demencia es, en la actualidad, la séptima causa de defunción y una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas de edad en el mundo entero. La OMS reconoce la demencia como una prioridad de salud pública.⁶

La presente investigación está orientada a brindar un aporte que puede ser funcional para la población que presenta patologías como enfermedades mentales, específicamente el Alzheimer. Esta enfermedad afecta la memoria y otras funciones cognitivas de los pacientes. A pesar de los esfuerzos significativos de investigación realizados hasta la fecha, los tratamientos actuales continúan siendo en gran medida paliativos, con opciones terapéuticas limitadas que no abordan la progresión subyacente de la enfermedad. Esto deja a millones de personas en todo el mundo enfrentando los desafíos físicos, mentales y emocionales asociados con el Alzheimer, así como a sus seres queridos y cuidadores que brindan apoyo en su vida diaria.⁷

La demencia tipo Alzheimer es la más común entre todas las demencias y su prevalencia e incidencia han ido en aumento a nivel mundial, incluida Costa Rica. Este incremento se debe principalmente al aumento en la esperanza de vida, ya que la edad es el factor de riesgo más significativo para la enfermedad de Alzheimer.³ En Costa Rica, se estima que para el año 2050, aproximadamente el 25 % de la población será mayor de edad. En consonancia con el Dr. Facundo Manes, quien ha subrayado la importancia de las

enfermedades mentales, se considera esencial implementar intervenciones efectivas y apoyar la investigación desde ahora para continuar desarrollando opciones de prevención y tratamiento.⁸

Un estudio publicado en 2020, en la revista *Neurology*, informó sobre los resultados de un seguimiento realizado a casi 50 000 personas en Norteamérica y Europa entre 1988 y 2015. Se encontró que un 8.6 % presentó demencia. Sin embargo, el riesgo de desarrollar demencia disminuyó en un promedio de aproximadamente 13 % en una década; para una persona de 75 años, se pasó de una posibilidad de alrededor de 1 de cada 4 en 1995 a menos de 1 de cada 5 en 2015. Además, en junio de 2023, Gill Livingston, catedrática de psiquiatría de la tercera edad del *University College London*, destacó una reducción del 25 % en la incidencia de demencia en los últimos 20 años en Norteamérica y Europa.⁹

Sin embargo, en China y Japón, los riesgos de presentar demencia han ido aumentando. En Japón, la tasa general de prevalencia ajustada por edad casi se duplicó del 4.9 % registrado en 1985 a un 9.6 % en 2014. Según el Informe sobre Alzheimer en China, de 2022, la incidencia y la morbilidad de la enfermedad de Alzheimer en China ha aumentado progresivamente hasta ser actualmente la quinta causa de mortalidad entre las poblaciones urbanas y rurales. Es probable que no ayude el hecho de que Asia siga experimentando una epidemia de tabaquismo en un momento en el que esto se está reduciendo en Occidente.¹⁰

Estos datos subrayan la urgencia de avanzar en el desarrollo de tratamientos más efectivos para el Alzheimer. La investigación propuesta pretende utilizar el modelo QSAR para prever la actividad biológica de los análogos de la curcumina, con el objetivo de proponer el desarrollo de nuevos fármacos, ya que no se encuentran tantos fármacos para esta patología. Al hacerlo, se espera contribuir significativamente a mejorar la calidad de vida de los pacientes con Alzheimer y sus familias, al abordar un problema de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo.

Se resalta la importancia de la química computacional en el diseño de nuevos fármacos, una herramienta invaluable en el proceso de descubrimiento y desarrollo de terapias efectivas. Algunos fármacos ejercen su función al interactuar con receptores

específicos en el organismo, y desencadenan efectos biológicos deseados. La química computacional permite evaluar la capacidad de una molécula para generar estos efectos mediante el análisis de sus propiedades fisicoquímicas y su interacción con el receptor. Además, ofrece la posibilidad de mejorar las propiedades de la molécula para potenciar su eficacia terapéutica.¹¹

En el contexto del descubrimiento de nuevos fármacos, la selección del material de partida es crucial. Este proceso puede abordarse desde distintos enfoques, como la búsqueda aleatoria, los criterios etnofarmacológicos, los métodos quimio sistemáticos, ecológicos o computacionales. Entre estos enfoques, los métodos computacionales, especialmente las simulaciones *in silico*, han demostrado ser especialmente prometedores. Estas técnicas permiten modelar con precisión las interacciones entre las moléculas y sus receptores diana, lo que facilita la preselección de compuestos con mayor probabilidad de actividad farmacológica.¹²

La investigación de análogos de la curcumina como tratamiento para diversas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, es de gran relevancia en el ámbito del descubrimiento de nuevos fármacos y compuestos terapéuticos a partir de plantas. Como se ha documentado, la curcumina, un compuesto presente en la cúrcuma, ha demostrado poseer propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo que sugiere su potencial para prevenir la peroxidación lipídica y estabilizar las membranas celulares, procesos clave en el desarrollo de múltiples enfermedades neurodegenerativas. Este enfoque innovador permite explorar de manera eficiente un amplio espacio químico y preseleccionar compuestos con potencial terapéutico, contribuyendo así al avance de la farmacología y la mejora de la calidad de vida de los pacientes afectados por estas enfermedades.¹³

Esta investigación tiene la intención de ayudar con un problema real y urgente: la falta de tratamientos efectivos para el Alzheimer. Las implicaciones prácticas son amplias, ya que el desarrollo de nuevos fármacos puede impactar significativamente en la atención médica y en la gestión de esta enfermedad a nivel global. Además, al mejorar la comprensión de cómo los análogos de la curcumina pueden ser utilizados en terapias, se

abre la puerta a la implementación de tratamientos más precisos y personalizados, con menos efectos adversos.

La investigación propuesta tiene como objetivo analizar la implementación del modelo QSAR en la predicción de la actividad biológica de análogos de curcumina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se busca indagar en la eficacia terapéutica de estos análogos con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad neurodegenerativa.

1.5 Antecedentes

En este apartado se muestra cómo los métodos computacionales, como el modelo QSAR, se han involucrado en los tratamientos para el Alzheimer. Como bien se sabe, esta enfermedad no tiene cura definitiva; sin embargo, el tratamiento farmacológico puede aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A través de los profesionales de la salud, los pacientes buscan tratamientos que puedan proporcionar comodidad, dignidad e independencia, al mismo tiempo que alivian la carga para sus cuidadores. Entre los tratamientos actuales se encuentran inhibidores de la colinesterasa, que se recetan para los síntomas leves a moderados de la enfermedad de Alzheimer. Además, se ha identificado a la curcumina, un componente activo de la cúrcuma, como una potencial sustancia terapéutica debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

Al revisar los antecedentes históricos, se pudo observar cómo los modelos computacionales, como el QSAR, se han implementado para realizar predicciones en el desarrollo de tratamientos más efectivos. Estos métodos permiten modelar y predecir la actividad biológica de nuevos compuestos, incluidos los análogos de la curcumina, lo cual ofrece una herramienta prometedora en la búsqueda de terapias más eficaces para esta enfermedad neurodegenerativa.

1.5.1 Antecedentes nacionales

Varela-Rojas y Soto-Oviedo (2019) llevaron a cabo un estudio en Costa Rica con el objetivo de aislar extractos de jengibre y cúrcuma, mediante métodos de Fluidos

Supercríticos (FSC) y arrastre con vapor, con aplicaciones medicinales y alimentarias, empleando el concepto de producción más limpia.¹⁴

El estudio utilizó una metodología que incluyó la aplicación de técnicas de Fluidos Supercríticos (FSC) y arrastre con vapor para aislar extractos orgánicos de jengibre y cúrcuma. La población de estudio consistió en muestras de estas plantas, y los datos se obtuvieron mediante experimentación con los métodos mencionados. Las principales conclusiones del estudio resaltan la viabilidad de estos métodos para obtener extractos orgánicos de alta calidad con potenciales aplicaciones medicinales y alimentarias.¹⁴

Este antecedente proporcionó información crucial sobre la extracción de aceites esenciales de plantas, mediante métodos específicos, lo cual es relevante para la investigación actual que busca explorar las aplicaciones terapéuticas y alimenticias de estos extractos. Además, el estudio anterior destaca el uso del concepto de producción más limpia, lo que puede influir en el desarrollo de prácticas más sostenibles en la extracción de compuestos naturales para uso medicinal y alimenticio.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Saldívar-González et al. (2023), en un estudio realizado en México, abordan el tema “Inteligencia artificial en el diseño de fármacos: hacia la inteligencia aumentada”. El objetivo general del estudio es analizar y discutir los avances, posibilidades y limitaciones de la aplicación de la inteligencia artificial en el diseño y desarrollo de fármacos, centrándose en el concepto de "inteligencia aumentada".¹⁵

El estudio se basa en una revisión crítica de la literatura científica sobre el uso de inteligencia artificial en el diseño de fármacos. Se destacan los métodos de inteligencia artificial utilizados, como el aprendizaje automático (*machine learning*) y el aprendizaje profundo (*deep learning*), y se discuten ejemplos de aplicaciones exitosas en esta área. Se resalta la importancia de la calidad y confiabilidad de los datos utilizados para el entrenamiento de los modelos de inteligencia artificial. Las principales conclusiones incluyen la eficiencia de los métodos de inteligencia artificial en la mejora del rendimiento y la reducción de costos en el diseño de fármacos, así como la necesidad de considerar la

variabilidad en la respuesta de los pacientes a los tratamientos, lo que abre la puerta a la medicina personalizada.¹⁵

Este antecedente es fundamental para la investigación actual, ya que proporciona una visión general y crítica de los avances en el uso de la inteligencia artificial en el diseño de fármacos. Además, resalta la importancia de considerar la calidad de los datos y la variabilidad en la respuesta de los pacientes, aspectos que serán relevantes en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. La discusión sobre la "inteligencia aumentada" abre nuevas perspectivas en el campo del diseño de fármacos, lo que puede contribuir significativamente al desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados.

Pirela Ocando y Romero Cabezas (2023), en un estudio realizado en la Universidad el Bosque, Colombia, investigan el tema “Síntesis experimental de análogos triptamínicos con valores teóricos obtenidos a partir de modelos QSAR y cribado virtual”, esto como potenciales tratamientos para enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer. El objetivo general del estudio es identificar y desarrollar nuevos compuestos que muestren menor toxicidad y mayor eficacia terapéutica en comparación con los medicamentos actuales.¹⁶

El estudio emplea un cribado virtual para comprender dos moléculas con potencial terapéutico para el Parkinson y el Alzheimer. Más de 35 análogos triptamínicos fueron diseñados y sintetizados, utilizando modelos QSAR para predecir la toxicidad y seleccionar los candidatos más prometedores. Entre los compuestos sintetizados, el T420 se destacó por su baja toxicidad, mientras que el análogo 56 se identificó como una opción viable para futuras investigaciones. Los resultados indicaron que los nuevos compuestos tenían menor toxicidad en comparación con los medicamentos actuales utilizados para tratar estas enfermedades.¹⁶

El estudio de Pirela Ocando y Romero Cabezas aporta de manera significativa a la investigación actual al demostrar la eficacia de los modelos QSAR y el cribado virtual en la identificación y desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas.

Bencomo-Martínez et al. (2022) llevan a cabo un estudio en Cuba, que propone un “Diseño relacional de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer: estudios QSAR y de acoplamiento molecular, con el objetivo de diseñar fármacos contra la enfermedad de Alzheimer (EA), utilizando estudios QSAR y de acoplamiento molecular”.¹⁷

Se utilizan estudios de relación estructura-actividad (QSAR) y de acoplamiento molecular para analizar dos series de compuestos con actividad biológica frente a la enfermedad de Alzheimer. La primera serie está dirigida al efecto antiagregante del péptido β -amiloide, mientras que la segunda apunta a la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa. Los modelos QSAR obtenidos permiten predecir la actividad inhibitoria al 50 % (IC50) de los compuestos para cada serie. En cuanto al acoplamiento molecular, se identifican posibles modos de interacción de los compuestos con los blancos terapéuticos estudiados.¹⁷

Este estudio previo es fundamental para la presente investigación, ya que proporciona una base sólida en el diseño y aplicación de metodologías como QSAR y acoplamiento molecular en el desarrollo de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer. Además, al identificar los posibles modos de interacción de los compuestos con los blancos terapéuticos estudiados, este antecedente permite avanzar en la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la patología, lo que contribuye así al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas más efectivas.

Olascoaga-Del Ángel, et al. (2022) realizan un estudio en México, en el que se explora el uso de la inteligencia artificial en la investigación para el reposicionamiento de fármacos. Su objetivo es revisar la literatura en español sobre este tema, donde se destaca cómo la IA y el AA han acelerado el descubrimiento de nuevos usos para fármacos existentes, especialmente en enfermedades como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y las infecciosas.¹⁸

Los autores señalan que el desarrollo de algoritmos de IA y la disponibilidad de grandes conjuntos de datos biomédicos han impulsado el REFA. El AA, en particular, se ha convertido en una herramienta clave para identificar nuevas propiedades y relaciones farmacológicas. Mediante técnicas de aprendizaje automático y algoritmos como los modelos de inferencia Bayesiana, Random Forest (RF) y Support Vector Machines (SVM),

se han identificado fármacos con potencial para tratar enfermedades como el síndrome de Pitt-Hopkins, el Parkinson y trastornos psiquiátricos. Además, se destaca el aumento en la eficacia de los modelos gracias a las técnicas de aprendizaje profundo (AP), que pueden construir modelos más robustos y menos redundantes.¹⁸

Este estudio contribuye a la literatura en español sobre el uso de IA y AA en el REFA. Destaca cómo estas tecnologías han transformado el proceso de descubrimiento de fármacos, al permitir identificar nuevas aplicaciones terapéuticas para compuestos existentes. Además, resalta la importancia de los modelos de IA en la identificación de relaciones farmacológicas previamente desconocidas, lo que puede tener implicaciones significativas en el desarrollo de tratamientos para diversas enfermedades.

Bencomo-Martínez et al. (2022), en un estudio llevado a cabo en Cuba, abordan el diseño de fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer (EA), un trastorno neurológico prevalente a nivel mundial caracterizado por la pérdida progresiva de la memoria. El objetivo principal del estudio es realizar investigaciones de relación estructura-actividad (QSAR) y de acoplamiento molecular para dos series de compuestos con actividad biológica frente a dos blancos terapéuticos potenciales para la EA: la inhibición del péptido β -amiloide y la acetilcolinesterasa.¹⁹

Los investigadores emplearon una metodología integral que combinó estudios QSAR y de acoplamiento molecular para analizar la actividad de dos series de compuestos contra los blancos terapéuticos mencionados. Se logró obtener modelos significativos y predictivos de la actividad inhibitoria para cada serie de compuestos. Además, los estudios de acoplamiento molecular proporcionaron información sobre el posible modo de interacción de los compuestos con los blancos terapéuticos. Estos hallazgos representan un avance importante en la búsqueda de tratamientos efectivos para la EA, ya que permiten identificar compuestos con potencial terapéutico y comprender mejor los mecanismos de acción a nivel molecular.¹⁹

Este estudio proporciona una base sólida para investigaciones futuras sobre el diseño de fármacos contra la EA. La combinación de técnicas de modelado computacional, como QSAR y acoplamiento molecular, ofrece una aproximación integral para identificar compuestos con actividad terapéutica y comprender su interacción con los blancos moleculares relevantes en la EA. Los resultados obtenidos pueden contribuir al desarrollo de nuevos fármacos más efectivos y específicos para el tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa que representa un desafío creciente para la salud pública a nivel mundial.

Cepeda et al. (2020), en un estudio realizado en Ecuador, investigan el tema “Detección de enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson y Esclerosis lateral amiotrófica, a través del ojo”. Como objetivo, se propone identificar la prevalencia y las características de las principales enfermedades neurodegenerativas, incluyendo el Alzheimer, el Parkinson y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), a través del análisis del ojo humano.²⁰

El estudio utiliza un enfoque descriptivo y cuantitativo, emplea técnicas de diagnóstico ocular para detectar signos tempranos de enfermedades neurodegenerativas en una población de pacientes. Los resultados indican que la prevalencia global de estas afecciones es significativa, con la enfermedad de Alzheimer como la más común, seguida por el Parkinson y la ELA. Además, se destaca que cada año, aproximadamente 6,8 millones de personas mueren debido a trastornos neurológicos.²⁰

Este antecedente es fundamental para la investigación actual, ya que proporciona una visión amplia de la prevalencia y el impacto de las enfermedades neurodegenerativas a nivel global. Los hallazgos de Cepeda et al. resaltan la importancia de desarrollar métodos diagnósticos y terapéuticos más efectivos, apoyan la exploración de modelos QSAR en la identificación de nuevos tratamientos basados en compuestos naturales, como la curcumina para el Alzheimer.

Borsari et al. (2020) realizan un estudio en Italia, donde se investiga un “Diseño de moléculas quiméricas para el descubrimiento de fármacos aprovechando la biología química”, donde exploran el concepto de moléculas quiméricas, destacan su capacidad para

dirigirse a células específicas y ejercer actividad farmacológica. El estudio busca examinar los avances recientes en el diseño y aplicación de estas moléculas en farmacología.²¹

El estudio examina detalladamente la química subyacente de las moléculas quiméricas, destaca la importancia del "enlazador" que une los diferentes componentes de la molécula. Se señala que el tipo y la longitud del enlazador son factores críticos en el diseño y la eficacia biológica de las moléculas quiméricas. Además, se analizan las estrategias de administración de fármacos basadas en la endocitosis mediada por receptores, que permiten la entrega dirigida de fármacos a células específicas, especialmente en el tratamiento del cáncer y trastornos del sistema nervioso central.²¹

Este antecedente es relevante para la presente investigación, ya que proporciona una visión general de los avances en el diseño y la aplicación de moléculas quiméricas en la farmacología. En particular, permite comprender mejor cómo estas moléculas pueden ser utilizadas para dirigirse a objetivos específicos dentro de las células, lo que puede ser crucial para el desarrollo de nuevos tratamientos, especialmente en enfermedades complejas como el Alzheimer. El análisis detallado de las estrategias de diseño y administración de fármacos proporciona un marco sólido para investigar el potencial terapéutico de las moléculas quiméricas en el contexto de esta investigación.

Goode-Romero et al. (2019) presentan un estudio en México, sobre Relaciones cuantitativas estructura-actividad/propiedad en dos dimensiones, mediante el programa R. El objetivo principal es establecer la metodología para construir un modelo QSAR/QSPR mediante este programa, centrándose en la predicción del logaritmo de la constante de reparto encéfalo-sangre ($\log BB$) de fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central.²²

Los investigadores describen la metodología general para desarrollar un modelo QSAR/QSPR con el programa R, utilizan como caso de estudio la predicción del $\log BB$ de 202 fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central. Se emplean descriptores moleculares como XlogP y TopoPSA para predecir la capacidad de los fármacos para atravesar la barrera hematoencefálica. Los resultados mostraron que el modelo de

predicción generado fue estadísticamente significativo y comparable con observaciones previas.²²

Este estudio proporciona una guía detallada sobre cómo llevar a cabo estudios QSAR/QSPR mediante el programa R, lo que puede ser especialmente útil para estudiantes y profesionales que deseen comprender mejor las metodologías empleadas en este campo. Además, demuestra la aplicabilidad de este programa en la construcción de modelos predictivos para el diseño racional de fármacos, destaca la importancia de considerar la capacidad de los compuestos para atravesar la barrera hematoencefálica en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

Gasemiano, Owlia y Owlia (2016), en un estudio realizado en Irán, el cual habla sobre *avances en ciencias farmacológicas y farmacéuticas*, valoran revisar las propiedades antiinflamatorias de varias hierbas medicinales a través de estudios clínicos y experimentales. El objetivo general es evaluar la evidencia clínica y experimental de los efectos antiinflamatorios de diversas hierbas medicinales.²³

Por medio de una metodología de revisión sistemática, los autores examinan una variedad de estudios clínicos y experimentales que evalúan los efectos antiinflamatorios de hierbas medicinales. La población de interés incluye a pacientes con diferentes trastornos inflamatorios, y se recopila información sobre la eficacia de las hierbas en el tratamiento de estas condiciones. Las principales conclusiones del estudio mostraron que hierbas como la *Cúrcuma longa*, *Zingiber officinale* y *Rosmarinus officinalis* demostraron efectos antiinflamatorios significativos en varios ensayos clínicos y experimentales.²³

Este estudio previo resulta esencial para la investigación, ya que proporciona una revisión exhaustiva de la evidencia clínica y experimental sobre las propiedades antiinflamatorias de las hierbas medicinales. Su análisis detallado de los estudios previos ayuda a identificar las hierbas con mayor potencial terapéutico y a establecer una base sólida para investigaciones posteriores sobre este tema. Además, resalta la importancia de considerar las hierbas medicinales como una opción terapéutica en el manejo de trastornos inflamatorios, lo que puede influir en la práctica clínica y en el desarrollo de nuevas terapias basadas en productos naturales.

Pulido-Moran et al. (2016) presentan un estudio realizado en España, sobre los efectos de la curcumina en la salud, destacan su importancia como un componente natural presente en la cúrcuma (*Cúrcuma longa*). La cúrcuma, utilizada tradicionalmente en la medicina asiática, ha sido objeto de estudio debido a sus diversas propiedades beneficiosas, incluyendo su potencial antioxidante, antiinflamatorio y anticancerígeno. El objetivo principal de esta revisión fue mejorar la comprensión de los efectos de la curcumina en la salud humana y explorar sus posibles mecanismos de acción en diferentes patologías.²⁴

Se realizan estudios que demuestran la capacidad antioxidante de la curcumina, atribuida a su estructura química, que contiene un grupo β -dicetona. La revisión destaca que la curcumina puede inhibir la formación de radicales libres y mejorar la actividad de enzimas antioxidantes, como el superóxido dismutasa y el glutatión peroxidasa. Además, se señala que la curcumina puede modular la respuesta inflamatoria al inhibir la expresión de citocinas proinflamatorias y enzimas inflamatorias, como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).²⁴

Estos hallazgos son fundamentales para la investigación, particularmente en el contexto de la enfermedad de Alzheimer (EA). La EA, una enfermedad neurodegenerativa progresiva, está estrechamente relacionada con el estrés oxidativo y la inflamación crónica. La curcumina ha demostrado su capacidad para modular estos procesos patológicos, lo que la convierte en un candidato prometedor para el tratamiento y la prevención de la EA. La comprensión de los mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios de la curcumina permite explorar su potencial terapéutico específicamente en el contexto de la EA. Esta revisión resalta la importancia de investigar más a fondo los efectos de la curcumina en la EA para desarrollar tratamientos más efectivos y seguros para esta devastadora enfermedad neurodegenerativa.

Capacho Silva (2016) aporta un estudio realizado en Colombia, titulado “Desarrollar un modelo de predicción basado en la relación cuantitativa estructura-actividad”. Este modelo tiene como objetivo predecir la actividad antioxidante de diferentes derivados del eugenol, un compuesto fenólico conocido por sus propiedades antioxidantes.²⁵

El estudio selecciona 151 compuestos con actividad antioxidante reportada previamente en la literatura, se incluyen derivados del eugenol y otros compuestos fenólicos. Por medio de métodos computacionales, se optimiza la geometría molecular de estos compuestos y se calculan descriptores moleculares y mecánico-cuánticos. Con estos datos, se construye un modelo de regresión lineal múltiple mediante el programa R. Los resultados destacan la eficacia de los antioxidantes naturales como alternativas a los sintéticos en la industria alimentaria y cosmética, con un enfoque particular en el eugenol y otros componentes de aceites esenciales de plantas.²⁵

Este estudio aporta significativamente a la investigación actual al evidenciar la capacidad de los modelos QSAR para predecir la actividad biológica de compuestos naturales. La metodología y los hallazgos de Capacho Silva proporcionan una base sólida para aplicar técnicas similares en la predicción de la actividad biológica de los análogos de la curcumina en el tratamiento del Alzheimer, lo cual ayuda a avanzar en el desarrollo de nuevos tratamientos más eficaces.

López Locanto (2015), en un artículo publicado en Uruguay, aborda el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. El objetivo principal del estudio es examinar los enfoques terapéuticos centrados en el uso de fármacos para abordar los trastornos cognitivos en pacientes con demencia.²⁶

Se utiliza un enfoque descriptivo para analizar el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. La metodología empleada incluye revisión bibliográfica de estudios previos, análisis de datos clínicos y entrevistas con expertos en el campo de la neurología y la geriatría. La población estudiada comprende a pacientes diagnosticados con demencia en distintas etapas, así como a profesionales de la salud involucrados en su manejo. Las principales conclusiones del estudio destacan la importancia de un diagnóstico precoz y la necesidad de establecer un tratamiento farmacológico temprano para reducir el impacto del deterioro cognitivo y funcional en los pacientes con demencia. Además, se resalta la relevancia de un seguimiento regular del paciente y la monitorización de la respuesta al tratamiento para optimizar los resultados terapéuticos.²⁶

Este antecedente destaca la importancia del diagnóstico precoz y el inicio temprano del tratamiento farmacológico para reducir el impacto del deterioro cognitivo y funcional en los pacientes con demencia. Además, resalta la necesidad de un seguimiento regular del paciente y la monitorización de la respuesta al tratamiento, aspectos fundamentales que se pretenden explorar y ampliar en la investigación actual. Al identificar y comprender mejor las estrategias terapéuticas utilizadas, puede evaluarse su aplicabilidad en otros contextos y contribuir al avance en el manejo clínico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Bengmark, Mesa y Gil (2009) publican un artículo en Madrid, titulado: *Plant-derived health: the effects of turmeric and curcuminoids*, el cual tiene como objetivo abordar los efectos saludables de la cúrcuma y los curcuminoides, se destaca su posible capacidad para modular procesos neuro inflamatorios y reducir la acumulación de placas de proteína β -amiloide, características de la enfermedad de Alzheimer.²⁷

El estudio se basa en la revisión de la literatura científica disponible, donde se incluyen investigaciones en modelos animales que sugieren efectos neuro protectores de la curcumina al inhibir la formación de placas y reducir la inflamación cerebral. Sin embargo, se resalta la necesidad de más investigación clínica para validar estos efectos en humanos y establecer una dosis efectiva.²⁷

Este antecedente proporciona información relevante sobre los posibles efectos terapéuticos de la curcumina en el Alzheimer, y se subraya la importancia de continuar la investigación clínica para determinar su eficacia y seguridad en esta enfermedad. Los hallazgos de este estudio respaldan la necesidad de explorar modelos QSAR en el diseño de nuevos compuestos basados en la curcumina para el tratamiento del Alzheimer.

CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO

2.1 Sistema nervioso

El sistema nervioso regula la mayoría de las funciones del organismo mediante la captación de información proveniente de diversos receptores sensoriales distribuidos por todo el cuerpo. Esta información es transmitida al sistema nervioso central, donde es procesada e integrada. A partir de este procesamiento, se envían señales a los efectores para generar respuestas coordinadas que permiten mantener la homeostasis. Además de ser un sistema de comunicación entre el entorno y el organismo, el sistema nervioso desempeña un papel mucho más complejo. Su función abarca la regulación, coordinación y control de múltiples actividades. Entre sus acciones principales se encuentra la coordinación de funciones que permiten al cuerpo actuar como una unidad estructural y funcional. Además, controla ciclos circadianos esenciales, como el ciclo de sueño-vigilia, la temperatura corporal, el apetito y la sed.²⁸

También es responsable de almacenar y recuperar información (memoria), así como de coordinar actividades automáticas vitales para la supervivencia, como la respiración, la frecuencia cardíaca y el equilibrio de iones y agua en el cuerpo. Asimismo, interviene en el control del movimiento y el equilibrio, centraliza procesos cognitivos como las emociones, el pensamiento, la resolución de problemas, la inteligencia y el lenguaje, y adapta sus circuitos, estructural y funcionalmente, en respuesta a los cambios del entorno, contribuyendo así al aprendizaje.²⁸

El sistema nervioso se divide en dos componentes principales: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP).

2.2.1 El Sistema nervioso central

Está compuesto por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo, que se encuentra dentro del cráneo, incluye el cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico. La médula espinal, por su parte, se localiza en el canal vertebral y se conecta con el encéfalo a través del agujero occipital del cráneo. La función principal del SNC es recibir, procesar y coordinar diferentes tipos de información sensorial, además de ser responsable de los pensamientos, emociones y recuerdos. Una vez que integra la información, el SNC genera respuestas motoras que viajan a través de los nervios del SNP para ejecutar una acción.²⁹

2.2.2 El sistema nervioso periférico

Por su parte, está compuesto por los nervios que conectan el encéfalo y la médula espinal con el resto del cuerpo. Los nervios que se originan en el encéfalo se llaman nervios craneales, mientras que los que parten de la médula espinal son conocidos como nervios espinales o raquídeos. Además, en el SNP se encuentran los ganglios, que son agrupaciones de tejido nervioso que contienen cuerpos neuronales y están asociados a estos nervios. Los nervios están formados por haces de fibras que transportan información tanto desde los receptores sensoriales hacia el SNC (vías centrípetas) como desde el SNC hacia los órganos efectores (vías centrífugas).²⁹

El sistema nervioso periférico (SNP) se divide en dos partes principales:

2.2.3 Sistema nervioso somático

Se encarga de relacionar el organismo con su entorno y controlar los movimientos voluntarios. Abarca los nervios espinales que inervan la piel, las articulaciones y los músculos. Por ejemplo, cuando se toca una superficie caliente, las señales sensoriales viajan a través de los nervios hacia la médula espinal, donde interactúan con el sistema nervioso central y envían respuestas motoras para retirar la mano. Este proceso, que parece simple, involucra una compleja integración de información en milisegundos.³⁰

2.2.4 Sistema nervioso autónomo

También conocido como involuntario o vegetativo, regula el medio interno del cuerpo, controla órganos, vasos sanguíneos y glándulas. Es un sistema principalmente eferente, ya que transmite impulsos nerviosos desde el sistema nervioso central a los órganos, y controla funciones involuntarias como el latido cardíaco. Este sistema prepara al cuerpo para reaccionar ante situaciones de estrés o miedo y se conoce también como sistema adrenérgico o noradrenérgico.³⁰

2.3 Cerebro

El cerebro es una de las estructuras más complejas de la naturaleza y desempeña un papel fundamental en el sistema nervioso. Su principal función es recibir, procesar y relacionar estímulos tanto del entorno externo, a través de los sentidos, como del mundo interno, que incluye preconceptos, ideas y valores. Esta capacidad de integración de información permite a los seres humanos interpretar los estímulos de manera única, lo que explica por qué distintas personas pueden tener percepciones diferentes sobre un mismo evento. Cada individuo construye su realidad a partir de la interacción entre las percepciones sensoriales y su propio mundo interno, influenciado por creencias, intereses y emociones.³¹

2.4 Anatomía del cerebro

Los lóbulos del cerebro representan una clasificación de la corteza cerebral que facilita la identificación de las principales áreas de actividad neuronal. Aunque no son regiones completamente aisladas entre sí, pueden diferenciarse con relativa facilidad al observar los pliegues y cisuras del cerebro. Cada hemisferio cerebral cuenta con el mismo número, tipo y distribución de lóbulos. A continuación, se describen brevemente las funciones básicas de cada uno de estos lóbulos.³¹

2.4.1 Lóbulo frontal

El lóbulo frontal es el más grande de los lóbulos cerebrales en los humanos y está involucrado en funciones cognitivas de alto nivel, como la planificación, coordinación, ejecución y control de la conducta. Además, juega un papel esencial en la articulación del

lenguaje, la regulación emocional y la capacidad de establecer metas a largo plazo, para contrarrestar los impulsos inmediatos.

Este lóbulo también es responsable de la teoría de la mente, que permite inferir los estados mentales de los demás, como ser conscientes de que poseemos información que otros no tienen. En definitiva, el lóbulo frontal está fuertemente vinculado a funciones como la inteligencia, la planificación y la coordinación de movimientos voluntarios complejos, siendo especialmente desarrollado en mamíferos, el grupo evolutivo con mayor capacidad cognitiva.³¹

2.4.2 Lóbulo parietal

El lóbulo parietal, ubicado entre el lóbulo occipital y el lóbulo frontal, desempeña un papel crucial en el procesamiento de diversos tipos de información sensorial. Este lóbulo se encarga de recibir y procesar estímulos, tanto eléctricos como químicos, que resultan de la percepción sensorial. Entre sus funciones clave se encuentran el procesamiento del tacto, el reconocimiento de sensaciones térmicas y dolorosas, y la percepción de la posición y movimiento del cuerpo, conocida como propiocepción. Además, este lóbulo es esencial para el razonamiento espacial y la coordinación entre las diferentes partes del cuerpo, o que permite acciones motoras precisas. Asimismo, tiene un papel importante en la integración sensorial, permite que el cerebro combine señales de diferentes sentidos para generar una percepción coherente del entorno.

2.4.3 Lóbulo parietal

El lóbulo parietal, ubicado entre el lóbulo occipital y el lóbulo frontal, desempeña un papel crucial en el procesamiento de diversos tipos de información sensorial. Este lóbulo se encarga de recibir y procesar estímulos tanto eléctricos como químicos, que resultan de la percepción sensorial. Entre sus funciones clave se encuentran el procesamiento del tacto, el reconocimiento de sensaciones térmicas y dolorosas, y la percepción de la posición y movimiento del cuerpo, conocida como propiocepción. Además, este lóbulo es esencial para el razonamiento espacial y la coordinación entre las diferentes partes del cuerpo, pues permite acciones motoras precisas. Asimismo, tiene un papel importante en la integración

sensorial, ya que permite que el cerebro combine señales de diferentes sentidos para generar una percepción coherente del entorno.³²

2.4.4 Lóbulo occipital

El lóbulo occipital, el más pequeño de los principales lóbulos cerebrales en los humanos, se encuentra en la parte posterior del cráneo. Su función principal es recibir y procesar la información visual que llega a través de la retina. Aunque no es responsable de generar imágenes coherentes por sí mismo, transmite los datos visuales a las áreas de asociación visual del cerebro, donde se integran y forman las imágenes. Este lóbulo envía la información visual a otros lóbulos mediante dos vías: una ventral, que procesa el "qué" de lo que se ve, es decir, el contenido visual; y una dorsal, que se encarga del "cómo" y "dónde", lo que implica el movimiento y la localización en un contexto más amplio³¹

2.4.5 Lóbulo temporal

Los lóbulos temporales, ubicados cerca de las sienes y a ambos lados del cerebro, son responsables de regular una amplia gama de funciones cognitivas y sensoriales. Estos lóbulos están estrechamente relacionados con el reconocimiento de rostros y el procesamiento de estímulos auditivos, lo que incluye la comprensión de sonidos, voces y música. Además, desempeñan un papel fundamental en la articulación del lenguaje, facilitan la producción y comprensión del habla. Los lóbulos temporales también influyen en la regulación del equilibrio y están profundamente involucrados en la gestión de las emociones, incluyendo la motivación, la ira, la ansiedad y el placer, lo que subraya su papel en el bienestar emocional y el comportamiento humano.³²

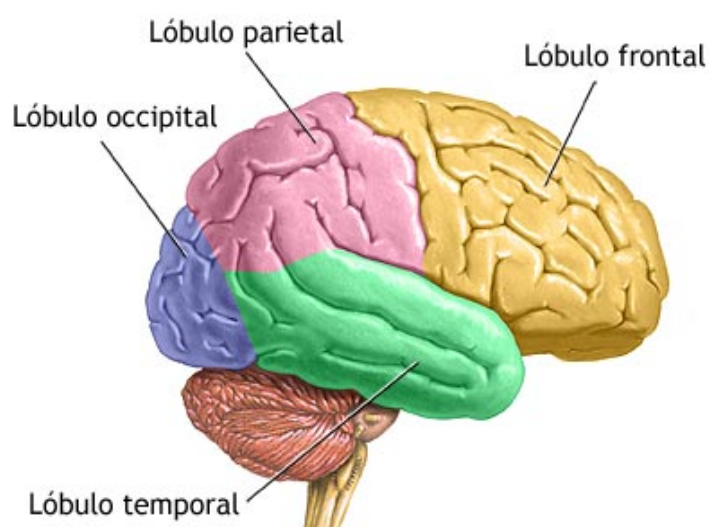
Además de los cuatro lóbulos cerebrales principales, estudios científicos han sugerido la existencia de un quinto lóbulo, conocido como la ínsula o lóbulo oculto.

2.4.6 Lóbulo insular

Esta región, que se encuentra profundamente enterrada bajo los lóbulos temporal, frontal y parietal, está rodeada por una compleja red de vasos sanguíneos, lo que dificulta su acceso y estudio. Aunque las funciones de este lóbulo no se comprenden completamente, se ha observado que está implicado en pacientes con epilepsia, quienes pueden

experimentar alteraciones en el gusto, control visceral y percepción somática, debido a daños en esta área. Además, se ha propuesto que este lóbulo juega un papel importante en la regulación de las emociones, siendo importante para mantener la estabilidad emocional, lo que sugiere su relevancia en el procesamiento emocional y en el comportamiento social del ser humano.³³

Figura 1. Ilustración de la localización anatómica de los lóbulos cerebrales (frontal, parietal, temporal y occipital).



Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁴.

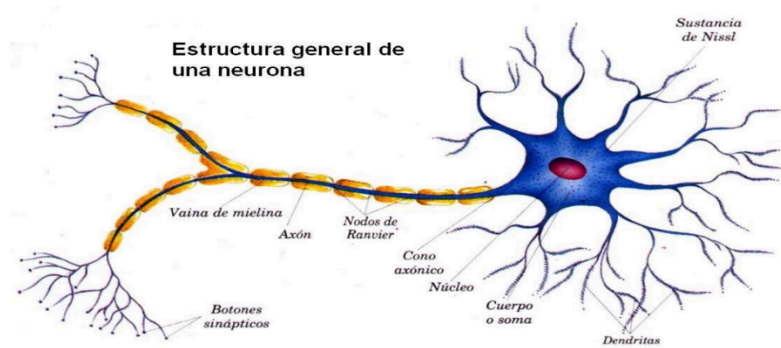
2.5 Neurona

Las células nerviosas, conocidas como neuronas y células gliales, son las unidades funcionales del sistema nervioso, con aproximadamente diez mil millones de ellas. Las células gliales superan en número a las neuronas. Las neuronas se interconectan a través de sinapsis, tanto químicas como eléctricas, forman redes que transmiten señales en el sistema nervioso. Su morfología está relacionada con su función: reciben señales de receptores sensoriales, conducen estas señales como impulsos nerviosos y las transmiten a otras neuronas o a células efectoras. Las neuronas se clasifican según su función en sensoriales (aférentes) y motoras (eferentes), así como por el número de prolongaciones que presentan, siendo estas pseudounipolares, multipolares o bipolares.³⁵

La neurona se compone principalmente de tres partes: el cuerpo celular, las dendritas y el axón terminal. Las dendritas son extensiones ramificadas que se originan cerca del cuerpo celular, y reciben señales a través de neurotransmisores. El cuerpo celular contiene el citoplasma, donde se hallan el núcleo y otras organelas. El núcleo, que alberga la cromatina (material genético), es inusual ya que, tras la madurez, las neuronas no se dividen, excepto las del epitelio olfatorio. El núcleo también es rico en ARN, esencial para la síntesis de proteínas, que incluyen proteínas citosólicas, intramitocondriales y formadoras de membranas.³⁶

Las neuronas, al ser células secretoras modificadas, almacenan neurotransmisores en vesículas sinápticas, que permiten la comunicación entre células. Los elementos fibrilares forman el esqueleto de la neurona y participan en el transporte axonal, que puede ser anterógrado (del cuerpo celular al axón) o retrógrado (del axón al cuerpo celular). Estos elementos se dividen en microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos, según su grosor.³⁶

Figura 2. Estructura general de una neurona, con sus componentes principales.



Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁷.

2.6 Sinapsis

El proceso mediante el cual una neurona envía un mensaje o impulso nervioso a otra neurona efectora se denomina sinapsis, que puede ser de dos tipos: eléctrica y química. En la sinapsis eléctrica, la conexión entre neuronas ocurre a través de uniones llamadas "gap",

lo que permite una transmisión más rápida en comparación con la sinapsis química, ya que no implica la liberación de neurotransmisores. Por otro lado, en la sinapsis química, las neuronas están separadas por un espacio conocido como "hendidura sináptica", y la comunicación se realiza mediante la neurotransmisión, la cual es más susceptible a influencias externas.³⁵

Existen tres tipos de transmisión sináptica:

1. Excitadora: aumenta la probabilidad de que se genere un potencial de acción.
2. Inhibidora: disminuye la probabilidad de que se produzca un potencial de acción.
3. Moduladora: altera el patrón o la frecuencia de la actividad neuronal de las células implicadas.

2.7 Neurotransmisores

Un neurotransmisor es una proteína producida por una célula nerviosa que puede modificar, temporal o permanentemente, la actividad de otra célula. Este efecto se produce al unirse a receptores específicos y activar mecanismos iónicos o metabólicos. Los neurotransmisores tienen la capacidad de estimular o inhibir, y pueden liberarse hacia la sangre, glándulas o músculos, actuando sobre células distantes del punto de liberación. Además, pueden influir en los efectos de otros neurotransmisores al potenciarlos, modularlos o antagonizarlos, e incluso activar moléculas intracelulares, conocidas como segundos mensajeros, para generar respuestas biológicas.

Los neurotransmisores son fundamentales en el proceso de sinapsis, ya que facilitan la comunicación entre neuronas de manera efectiva. Estos compuestos biomoleculares transmiten información de una neurona a otra a través de un tipo especializado de unión intercelular conocida como sinapsis, que implica la modificación de los componentes celulares mediante impulsos eléctricos. Los neurotransmisores se pueden agrupar en dos grandes familias: moléculas pequeñas y neuropéptidos. Dentro de las moléculas pequeñas más frecuentes, que cumplen una función neurotransmisora, se encuentran los aminoácidos (glutamato, aspartato, ácido α -amino butírico [GABA] y glicina), la acetilcolina y las aminas biógenas o monoaminas, como la dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina (5HT) y la histamina.³⁸

2.7.1 Acetilcolina

La acetilcolina es un neurotransmisor importante presente en altas concentraciones dentro de las vesículas sinápticas de las terminales nerviosas. Se sintetiza a partir de la colina y el acetato y es liberada en diversas regiones del cerebro, particularmente en las células piramidales de la corteza motora, las neuronas de los núcleos basales, las motoneuronas que controlan los músculos esqueléticos, y las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo. Además, es secretada por las neuronas postganglionares del sistema nervioso periférico y algunas del sistema nervioso simpático.³⁹

Aunque en la mayoría de los casos la acetilcolina tiene un efecto excitador, también puede ser inhibitoria, como ocurre en el control de la actividad cardíaca mediante el nervio vago.

2.7.2 Receptores de la acetilcolina

Existen dos tipos principales de receptores para la acetilcolina, los cuales se mencionan en la tabla 1.

Tabla 1. Receptores de la acetilcolina

Receptores nicotínicos	Receptores muscarínicos
Son canales iónicos que, al activarse, aumentan la permeabilidad celular al sodio y al calcio, y generan una respuesta excitadora rápida.	Los receptores muscarínicos, que están acoplados a proteínas G, pueden producir respuestas más lentas, que pueden ser tanto excitadoras como inhibitorias.

Fuente: elaboración propia.

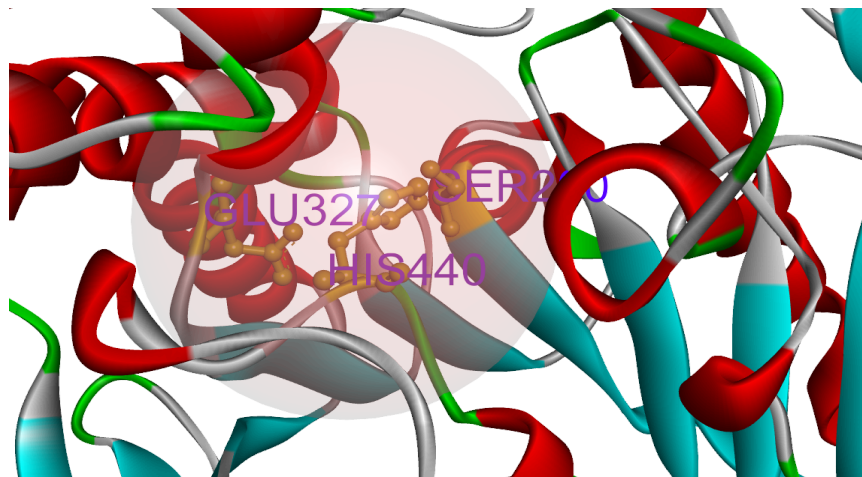
Para que la transmisión sináptica sea eficiente, la acetilcolina es rápidamente degradada en colina y acetato por la enzima acetilcolinesterasa, lo que permite la repolarización neuronal.

2.7.3 Enzima de la acetilcolina

La acetilcolinesterasa (AChE), descubierta en 1920, es una de las enzimas más estudiadas debido a su efecto fisiológico, mecanismo de acción, y la naturaleza de su centro activo, así como su distribución en diversos tejidos. Esta enzima pertenece a la familia de las colinesterasas, un grupo de esterasas de serina que hidrolizan ésteres de colina, como la AChE, presentes en una amplia gama de organismos y esenciales para procesos biológicos. La AChE tiene una estructura tetramérica y su sitio activo está compuesto por una tríada catalítica (Ser 200, His 440, Glu 327) incluye un grupo hidroxilo que realiza un ataque nucleofílico al carbono carbonilo de la acetilcolina, lo que resulta en la acetilación de la serina y la liberación de acetato y colina. Es extremadamente eficiente, ya que puede hidrolizar hasta 5000 moléculas de acetilcolina por segundo.⁴⁰

La acetilcolina es un neurotransmisor clave en el sistema nervioso central y periférico, involucrado en funciones motoras, autónomas y cognitivas, como la memoria. Se sintetiza por la acetilcolintransferasa y es degradada por la AChE en las sinapsis colinérgicas, donde regula el impulso nervioso al eliminar rápidamente el neurotransmisor. Un desequilibrio en la actividad de la AChE, particularmente una baja concentración de acetilcolina, se asocia con varias enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer. Inhibir esta enzima puede ser crucial en el desarrollo de nuevos tratamientos para estas patologías, ya que permite prolongar los efectos de la acetilcolina en el sistema nervioso.⁴⁰

Figura 3. Estructura del sitio activo de la enzima AChE.



Fuente: elaboración propia con la utilización del software Discovery Studio

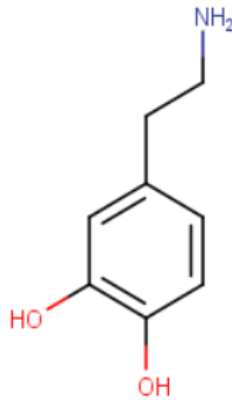
2.7.4 Dopamina

La dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC) de los mamíferos, participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, efectos en la alimentación, sueño, atención, memoria, aprendizaje, humor, la emotividad, la afectividad y la comunicación neuroendocrina. Su síntesis se lleva a cabo a partir del aminoácido L-tirosina, y existen mecanismos que regulan de manera precisa su síntesis y liberación.⁴¹

En el cerebro, la dopamina se encuentra en altas concentraciones en los ganglios basales del cerebro, donde su suministro proviene de núcleos dopaminérgicos situados en el cerebro medio, específicamente de la sustancia negra compacta (SNC) y el área ventral tegmental. El cuerpo estriado es el principal sitio de liberación de dopamina dentro de los ganglios basales, y esta neurotransmisión influye en el equilibrio global de la actividad a lo largo de las vías directa e indirecta, actúa a través de diferentes tipos de receptores de dopamina.⁴²

La dopamina es sintetizada en ciertas células del sistema nervioso, incluidas las de la sustancia negra, y tiene efectos variados en diversas regiones del encéfalo. Aunque su liberación generalmente está asociada con efectos inhibitorios, también puede presentar efectos excitadores en ciertas áreas. La recaptación de dopamina se lleva a cabo mediante un transportador específico, mientras que su degradación se realiza a través de las enzimas monoaminooxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT).³⁹

Figura 4. Estructura química de la Dopamina (3,4- dihidroxifeniletilamina).



Fuente: elaboración propia.

Existen cinco tipos principales de receptores de dopamina, que son D1, D2, D3, D4 y D5, cada uno con subtipos y funciones diversas en el sistema nervioso. Estos receptores juegan un papel fundamental en procesos como la recompensa, la motivación y el control motor, lo que subraya la importancia de la dopamina en trastornos neurológicos y psiquiátricos.

2.7.5 Serotonina

La serotonina, también conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), es un neurotransmisor producido en el cerebro a partir del aminoácido triptófano. Este neurotransmisor es fundamental para generar sensaciones de bienestar y felicidad en el organismo. Además de su presencia en el sistema nervioso central, la serotonina se encuentra en el sistema gastrointestinal y en la sangre, desempeña un papel importante en la regulación de diversos procesos físicos y mentales, incluyendo el apetito, los niveles de ansiedad, el sueño, la sexualidad y los comportamientos adictivos.⁴³

Comúnmente se le denomina "la molécula de la felicidad" debido a su impacto significativo en el estado de ánimo; altos niveles de serotonina están asociados con una disposición alegre y una mayor capacidad para manejar el estrés diario, mientras que niveles bajos se vinculan con trastornos como la depresión, la ansiedad social, el trastorno obsesivo-compulsivo, la anorexia, la bulimia, las fobias y el trastorno bipolar.⁴³

2.7.6 Noradrenalina

La noradrenalina desempeña un papel crucial en la regulación de diversas funciones, incluyendo el ciclo de sueño-vigilia, la atención, el aprendizaje, la memoria, las respuestas afectivas, los procesos de recompensa, así como en la gestión del estrés, la ansiedad y el dolor. Esta neurotransmisión también facilita el control del estado de ánimo y la conducta alimentaria. La principal región que produce noradrenalina y envía proyecciones al cerebro es el *locus coeruleus*, una pequeña área bilateral en la protuberancia y mesencéfalo. Las fibras de esta región se extienden por el encéfalo y liberan noradrenalina.⁴⁴

Los receptores de noradrenalina se dividen en dos grupos: α y β , y están acoplados a proteínas G. La noradrenalina se transporta en vesículas sinápticas a través del VMAT, el mismo transportador que utiliza la dopamina. Su síntesis comienza con la tirosina, que se convierte en DOPA mediante la tirosina hidroxilasa, luego se metaboliza en dopamina por la acción de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos y, finalmente, se transforma en noradrenalina gracias a la dopamina β -hidroxilasa. Una vez liberada, la noradrenalina es retirada de la hendidura sináptica por el transportador de noradrenalina (NET). En relación con la anfetamina, esta actúa estimulando la liberación de noradrenalina y dopamina al influir en la NET. La noradrenalina, al igual que otras catecolaminas, se degrada por las enzimas MAO y COMT, y actúa sobre los receptores adrenérgicos α y β .⁴⁴

Tabla 2. Neurotransmisores de molécula pequeña y sus precursores.

Neurotransmisor	Precursor
Acetilcolina	Colina
Dopamina	Tirosina
Noradrenalina	Tirosina
Serotonina	Triptófano

Fuente: elaboración propia.

2.8 Enfermedad neurodegenerativa

En los últimos años, las enfermedades neurodegenerativas se han convertido en un problema de salud global urgente, debido a varios factores humanos, sociales y económicos. Estas enfermedades afectan profundamente la vida de los pacientes y sus familias, tanto física como emocionalmente, disminuyen su calidad de vida y su capacidad para desarrollarse en el ámbito personal, social y profesional. Además, generan significativos costos económicos para los afectados y sus allegados, por lo que agravan el deterioro psicológico y social en un ciclo continuo. El impacto global de estas enfermedades sobre la sociedad es considerable, con pérdidas en productividad y elevados costos asociados al cuidado médico y soporte vital a largo plazo, ya que los pacientes se vuelven progresivamente más dependientes. La dependencia gradual es una de las mayores preocupaciones relacionadas con estas enfermedades.⁴⁵

El término "degenerativo" se refiere a las enfermedades del sistema nervioso que causan alteraciones en las células neuronales. Estas enfermedades se desarrollan de manera gradual, suelen ser simétricas y progresan de forma implacable. Las manifestaciones clínicas dependen del grupo neuronal afectado. Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso pueden presentarse a través de diversos síndromes y, en algunos casos, el síntoma predominante es la demencia progresiva.⁴⁶ Entre las principales enfermedades neurodegenerativas, el Alzheimer, el Parkinson y la Esclerosis Múltiple representan la mayoría de los casos diagnosticados en el mundo, donde las dos primeras se encuentran estrechamente relacionadas con la edad.⁴⁵

En la mayoría de los casos, las causas que desencadenan el proceso neurodegenerativo son desconocidas. En algunas enfermedades, se han identificado mutaciones genéticas específicas como causa directa. En otras, la genética puede influir como factor de riesgo, pero no es determinante. Otro rasgo común es la existencia de un largo periodo preclínico, silencioso, en el que se producen cambios cerebrales que pasan inadvertidos hasta que se manifiestan los primeros síntomas, los cuales evolucionan en cascada durante años. El tiempo de evolución y la expectativa de vida tras la aparición de los síntomas varía considerablemente, pudiendo llegar a ser de 20 años o más. La edad es el principal factor de riesgo para desarrollar estas enfermedades, aunque algunas pueden

aparecer en personas jóvenes. Dado el creciente envejecimiento de la población a nivel mundial, es crucial tomar medidas para abordar este desafío de manera sostenible.⁴⁶

2.9 Demencia

La demencia se define como un síndrome adquirido que resulta de una causa orgánica y causa un deterioro continuo de las funciones mentales superiores, lo que lleva a una incapacidad para funcionar en entornos sociales y laborales en personas que no presentan cambios en su nivel de conciencia. Las distintas clasificaciones de la demencia se basan en similitudes como su progresión, las áreas del cerebro afectadas y los déficits que se presentan. Por ejemplo, las demencias corticales afectan funciones dependientes del neocórtex. Los síntomas principales incluyen dificultades para concentrarse, problemas de reconocimiento (agnosias), alucinaciones, problemas de coordinación motora (apraxias), dificultades del habla (afasias), pérdida de memoria (amnesias) y alteraciones del comportamiento. Las formas más comunes de demencia son la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal.⁴⁷

2.10 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral progresivo que conduce a la pérdida gradual de la memoria y las habilidades de pensamiento, así como a dificultades para realizar actividades cotidianas simples. En la mayoría de los casos, los síntomas emergen típicamente después de los 60 años. Nombrada en honor al doctor Alois Alzheimer, quien en 1906 observó cambios significativos en el cerebro de una paciente que había mostrado síntomas inusuales de pérdida de memoria y problemas de lenguaje, esta enfermedad se caracteriza por la muerte de las células cerebrales llamadas neuronas. Estos cambios neurológicos son fundamentales en la comprensión de la enfermedad, que ha sido objeto de estudios continuos para entender sus complejidades y encontrar métodos efectivos de diagnóstico y tratamiento.⁴⁸

El envejecimiento de la población global representa un fenómeno sin precedentes en la historia, por lo que plantea desafíos complejos para los sistemas de salud y servicios sociales. Con el incremento en la longevidad y la supervivencia, ha habido un aumento significativo en la prevalencia de enfermedades crónicas, incluida la demencia, a partir de

los 65 años. Esta condición se caracteriza por un deterioro persistente de las funciones mentales superiores, y afecta la capacidad de las personas para llevar a cabo actividades diarias sin alteraciones del nivel de conciencia.⁴⁹

La prevalencia de la demencia varía considerablemente según la edad: afecta aproximadamente al 5-10 % de las personas de 65 años, y hasta al 30 % de aquellas mayores de 80 años. Según un informe de *Alzheimer's Disease International* de 2015, se estima que 46,8 millones de personas en todo el mundo viven con esta enfermedad, lo que ha generado un gasto de aproximadamente 818 mil millones de dólares en costos médicos directos, sociales y de asistencia informal. Además, debido al aumento continuo en la expectativa de vida global, se proyecta que para el año 2050 el número de casos de demencia podría alcanzar los 132,5 millones a nivel mundial, lo que multiplicaría significativamente los costos asociados.⁴⁹

Origen

Los primeros estudios que se realizaron sobre el Alzheimer se llevaron a cabo a principios del siglo XX, por el psiquiatra y neuropatólogo alemán Alois Alzheimer, quien se interesó mucho por los trastornos de la memoria, paranoia y confusión progresiva que sufría una paciente de 51 años. Dicha paciente falleció 5 años después, tras un rápido deterioro cognitivo, y fue entonces cuando Alzheimer decidió realizarle una autopsia. Durante esta, observó varias anomalías presentes en el cerebro de la paciente: pudo destacar especialmente una considerable atrofia en la corteza cerebral, con ensanchamiento de los surcos, como se logra observar en la figura 6. Además de estos hallazgos, también observó ovillos neurofibrilares y placas neuríticas, denominados cambios histopatológicos y considerados hoy como señales características del Alzheimer.⁵⁵

2.11 Trastornos del Sueño en Enfermedades Neurodegenerativas y su Impacto en el Deterioro Cognitivo

Numerosos estudios han identificado que un alto porcentaje de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, padecen trastornos del sueño, entre los que destacan el insomnio, despertares nocturnos frecuentes y somnolencia diurna. Estos trastornos, cuya gravedad varía según la progresión de la enfermedad, están asociados con disfunciones en el sistema de neurotransmisores, como el sistema colinérgico, y con la desregulación del ciclo circadiano. Este último se vincula a la disminución de la producción de melatonina, consecuencia del deterioro del núcleo supraquiasmático en el hipotálamo. Además, se ha demostrado que la apnea del sueño puede aumentar considerablemente el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.⁵⁰

A su vez, el uso prolongado de ciertos medicamentos, como las benzodiazepinas, también incrementa este riesgo, especialmente en personas de mediana edad. Esta relación es bidireccional: por un lado, los pacientes con deterioro cognitivo presentan mayor incidencia de trastornos del sueño, y por otro, los individuos con alteraciones del sueño tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia. Factores como la acumulación de β -amiloide y proteína Tau fosforilada en el cerebro, indicadores clave en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, parecen estar implicados en esta conexión.⁵⁰

2.12 Factores de riesgo

A pesar de los avances científicos, la causa exacta de la enfermedad de Alzheimer (EA) sigue siendo desconocida. Múltiples estudios epidemiológicos han identificado varios factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad. Estos factores se dividen en dos categorías principales: genéticos y ambientales.⁵¹

2.12.1 Envejecimiento

Uno de los factores de riesgo más significativos para desarrollar la enfermedad de Alzheimer es la edad, un elemento no modificable. La mayoría de los casos se presenta en personas mayores de 65 años. Según la Asociación de Alzheimer, alrededor del 5 % de los individuos entre 65 y 74 años padece esta enfermedad, y este riesgo se incrementa al 50 % en aquellos que tienen 85 años o más. Además, diversos estudios sugieren que el

envejecimiento puede influir en los mecanismos de autorreparación del organismo, incluyendo el cerebro. También se observa que muchos factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, enfermedades del corazón y niveles elevados de colesterol, tienden a aumentar con la edad.⁵²

2.12.2 Factores ambientales y de estilo de vida

El 80 % de los casos de Alzheimer se relaciona con factores ambientales. Diversos estudios han vinculado la enfermedad con antecedentes familiares de Alzheimer y traumatismos craneoencefálicos. Otros factores ambientales incluyen la exposición a tóxicos como el aluminio, agentes infecciosos como virus y la presencia de radicales libres.

Investigaciones recientes sugieren que varios factores de salud, medio ambiente y estilo de vida también juegan un papel crucial en el desarrollo y progresión del Alzheimer. Existe un gran interés en la relación entre el deterioro cognitivo y las afecciones vasculares, como enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares y presión arterial alta, así como condiciones metabólicas como la diabetes y la obesidad. Estos estudios indican que una dieta nutritiva, la actividad física regular, la interacción social y actividades que estimulan la mente pueden ayudar a reducir el riesgo de deterioro cognitivo y Alzheimer. Los estudios clínicos continúan investigando estas posibilidades.⁵³

2.12.3 Educación

La educación es un factor de riesgo significativo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, ya que existe una relación entre el nivel educativo y la probabilidad de padecer esta enfermedad. Las personas con menor nivel educativo parecen estar en mayor riesgo, lo que podría atribuirse a su falta de comprensión sobre las causas de la enfermedad. Aunque la razón precisa de esta conexión no se conoce con certeza, se teoriza que un mayor nivel educativo puede promover la formación de más conexiones sinápticas en el cerebro. Esto genera una "reserva sináptica", lo que permite a los pacientes manejar mejor la pérdida de neuronas a medida que la enfermedad avanza.⁵²

2.12.4 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2 puede incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. La incapacidad de la insulina para convertir la glucosa en energía puede resultar en niveles elevados de glucosa en el cerebro, lo cual causa daños significativos. En las etapas iniciales de la enfermedad, los síntomas como el olvido y la confusión son leves, pero tienden a empeorar gradualmente a medida que avanza la enfermedad, y el daño cerebral se vuelve más evidente.⁵²

2.13 Fisiopatología de la EA

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo complejo que afecta gravemente al cerebro. Los estudios han revelado que los cambios patológicos comienzan mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos visibles. Durante una fase temprana, que puede extenderse por una década o más antes de la manifestación de la pérdida de memoria evidente, se desarrollan procesos tóxicos en el cerebro. Específicamente, se observa la acumulación de placas amiloides, formadas por proteínas anómalas que interfieren con el funcionamiento neuronal normal. Estas proteínas nocivas provocan la disfunción de las neuronas, interrumpen sus conexiones y eventualmente causan su muerte.

A medida que la enfermedad progresa, el daño inicial en áreas específicas del cerebro se extiende a estructuras adyacentes, incluyendo el hipocampo, crucial para la memoria. La pérdida neuronal resultante conduce a una reducción notable en el tamaño de las regiones cerebrales afectadas. En las etapas avanzadas de la enfermedad, este deterioro es tan severo que el tejido cerebral experimenta una disminución significativa. Este proceso gradual de degeneración cerebral en la enfermedad de Alzheimer subraya la complejidad del trastorno y la importancia de comprender sus mecanismos subyacentes para avanzar en las estrategias de diagnóstico temprano y tratamiento efectivo.⁵⁴

Como se ha mencionado previamente, aproximadamente entre el 10 y el 20 % de los casos de Alzheimer es de inicio temprano, también conocido como de origen genético. Esto se debe a mutaciones en ciertos genes que se heredan de forma autosómica dominante y que desencadenan la enfermedad a una edad temprana. El estudio de estos genes ha ayudado a esclarecer, aunque de manera parcial, las vías y mecanismos involucrados en el

desarrollo de la enfermedad. Los genes implicados hasta ahora incluyen APP (proteína precursora del péptido amiloide), localizado en el cromosoma 21; el gen PS1 (presenilina 1), localizado en el cromosoma 14; y PS2 (presenilina 2), localizado en el cromosoma 1. Hay un cuarto gen, el de la apolipoproteína E (APOE), que es el único gen mayor de susceptibilidad para las formas tardías de EA, tanto esporádicas como familiares, el cual está localizado en el cromosoma 19.⁵³

La proteína APP (proteína precursora del péptido amiloide) se localiza en la membrana plasmática y su gen está codificado en el cromosoma 21. Las personas con trisomía del cromosoma 21, como aquellos con Síndrome de Down, presentan una mayor expresión de esta proteína, lo que incrementa la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer a una edad temprana. Esta proteína experimenta una serie de escisiones proteolíticas que generan fragmentos más cortos, que pueden ser eliminados posteriormente.⁵⁴

Por otro lado, los ovillos neurofibrilares, compuestos principalmente por la proteína Tau hiperfosforilada de manera anormal, juegan un papel crucial en la patología del Alzheimer. En condiciones normales, la proteína Tau se encuentra en los microtúbulos dentro de las células, y esta ayuda a formar su armazón y a estabilizarlos. Esto es esencial para el transporte axonal y la función neuronal. Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer, la Tau hiperfosforilada pierde su capacidad de unirse adecuadamente a los microtúbulos, lo que lleva a su despolimerización. Esto altera el transporte axonal y la neurotransmisión sináptica, provocando la muerte neuronal. Se ha demostrado que el número de ovillos neurofibrilares se correlaciona con el grado de demencia en los pacientes.³⁶

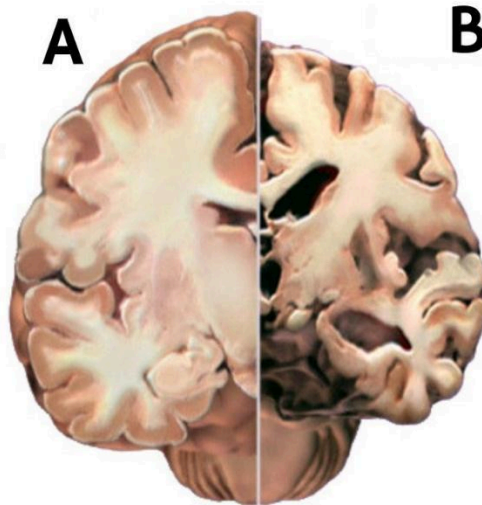
La hipótesis de la cascada amiloide propone que la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer es causada por la acumulación de placas amiloides en varias regiones del cerebro. Estas placas actúan como desencadenantes patológicos, conducen a la hiperfosforilación de la proteína Tau y la formación de ovillos neurofibrilares. La acumulación de placas amiloides resulta de la incorrecta hidrólisis del péptido β -amiloide, que tiene una velocidad de degradación reducida y tiende a formar oligómeros. Estos oligómeros activan una respuesta inflamatoria a través de la microglía y los astrocitos, y

provocan daño neuronal progresivo, alteración de la homeostasis iónica y daño oxidativo. Este proceso culmina en la muerte neuronal debido a la deficiencia de neurotransmisores.⁵⁶

Las presenilinas 1 y 2, codificadas por los genes PSEN1 y PSEN2 respectivamente, son proteínas presentes predominantemente en las neuronas. Aunque sus funciones exactas no están completamente claras, se cree que están involucradas en el tráfico de proteínas y en rutas de señalización tipo *Notch*. Las mutaciones en estos genes, que se asocian con la enfermedad de Alzheimer de herencia autosómica dominante, alteran el metabolismo de APP, que aumenta los niveles del péptido β -amiloide. La apolipoproteína E tiene tres alelos principales: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. Diversos estudios sugieren que el alelo $\epsilon 4$ de ApoE puede incrementar la agregación del péptido β -amiloide y dificultar su eliminación. Este alelo ha sido identificado como uno de los principales factores de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer.⁵⁶

Un aspecto importante de la fisiopatología de la EA es el déficit colinérgico, que ocurre debido a una disminución en la síntesis de ACh y un aumento en su degradación por parte de la enzima acetilcolinesterasa (AChE). Esto provoca que la transmisión nerviosa no se complete, lo que contribuye a los problemas cognitivos observados en los pacientes. La escasez de acetilcolina en el cerebro está fuertemente correlacionada con la función cognitiva deteriorada. En estudios *post mortem*, se ha encontrado que los cerebros de los pacientes con EA tienen una reducción de hasta un 90 % en los niveles de colina acetiltransferasa, lo que lleva a una disminución significativa de ACh en las sinapsis, y afecta la transmisión colinérgica en las regiones cerebrales encargadas de grandes funciones mentales, especialmente en el hipocampo.⁴⁰

Figura 5. Disección de un cerebro normal (A) y uno correspondiente a un paciente de Alzheimer (B).



Fuente: imagen tomada de la referencia ⁵⁷.

2.14 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

De las enfermedades que cursan con demencia, es esencial considerar tres aspectos que, aunque interrelacionados, se analizan de manera independiente para facilitar su estudio: las capacidades cognitivas, la repercusión funcional y la conducta.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer.

Manifestaciones	Descripción
Capacidad cognitiva	<p>Se manifiesta principalmente a través de la pérdida de memoria, siendo esta la forma más común de presentación en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Este déficit se centra en la memoria episódica dentro de la memoria declarativa, que se encarga de recordar los eventos más recientes.</p> <p>Se evalúa mediante pruebas de aprendizaje, como las listas de palabras con claves de codificación y recuerdo, siendo la más reconocida a nivel internacional el método <i>Free</i>.</p>

Deterioro funcional	La afectación de las capacidades cognitivas provoca dificultades en la realización de actividades cotidianas. Al principio, estas dificultades se observan en tareas más complejas, como recordar citas o gestionar responsabilidades. A medida que avanza la enfermedad, también se ven afectadas las capacidades más básicas, como el autocuidado y las actividades diarias esenciales.
Síntomas psicológicos y conductuales	A lo largo de la evolución de la EA, especialmente en fases intermedias y avanzadas, cerca del 90 % de los pacientes experimenta algún tipo de trastorno conductual. Inicialmente, estos cambios pueden ser sutiles, y pueden manifestarse como apatía, distimia o desinhibición. Con el tiempo, y particularmente en las etapas avanzadas de la enfermedad, pueden surgir problemas de conducta más severos, como ideas delirantes de perjuicio y celotipia en un porcentaje considerable de los casos.

Fuente: información tomada de la referencia ⁵⁸.

Tabla 4. Alteraciones neurológicas principales.

Alteraciones neurológicas	Descripción
----------------------------------	--------------------

Afasia	Deterioro de la capacidad de comunicación de la persona, en la que se dificultan funciones de comprensión y expresión, tanto oral como escrita, lo que afecta a los aspectos sociales.
Apraxia	Se refiere a alteraciones que aparecen cuando se dañan áreas específicas del cerebro responsables de la comunicación motora. En otras palabras, ciertas regiones del cerebro que envían señales a estructuras motoras dejan de funcionar correctamente, impidiendo que la persona realice ciertas acciones. Aunque la persona comprende la acción y tiene la capacidad neurológica para hacerla, no es capaz de llevar a cabo la orden cerebral para su ejecución.
Amnesia	Se refiere a alteraciones que ocurren cuando se dañan áreas específicas del cerebro responsables de la comunicación con estructuras motoras. Esto impide que la persona realice ciertas acciones, ya que, aunque comprende lo que debe hacer y tiene la capacidad neurológica para ello, no logra ejecutar la orden cerebral necesaria.
Agnosia	Esta alteración, muy relacionada con la pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer (EA), afecta la capacidad de comprensión del paciente. Aunque puede reconocer estímulos como imágenes, olores o sabores, no logra asociarlos con algo familiar, como el aspecto de una manzana o el olor del pan. La agnosia puede afectar distintas áreas de la corteza cerebral, lo que da lugar a variaciones como la agnosia visual, olfativa o táctil, entre otras.

Fuente: información tomada de la referencia ⁵⁹.

2.15 Etapas de la enfermedad de Alzheimer

Se evidencian fases o etapas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, ya que se trata de una enfermedad progresiva y degenerativa.

2.15.1 Fase preclínica

La fase preclínica se refiere al período sin síntomas en individuos aparentemente sanos que eventualmente desarrollarán síntomas de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se divide en dos etapas:

- **Fase preclínica presintomática:** se refiere a individuos con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer (EA) que están destinados a desarrollar síntomas de la enfermedad. Aunque estos individuos no presentan síntomas visibles, tienen al menos una mutación en los genes asociados a la EA familiar, como el gen que codifica el precursor de amiloide (APP), así como las presenilinas 1 (PSEN1) y 2 (PSEN2).
- **Fase preclínica asintomática:** en esta etapa se encuentran individuos que no muestran síntomas, pero que presentan marcadores biológicos indicativos, tales como resultados positivos en la tomografía por emisión de positrones (PET), niveles de A β 42 y proteínas Tau.

Estas etapas representan un continuo que incluye desde la ausencia de demencia y neurodegeneración hasta la presencia de trastornos de memoria con marcadores biológicos detectables en líquido cefalorraquídeo o neuroimágenes, aunque sin evidencia de deterioro cognitivo leve (DCL).⁶⁰

2.15.2 Fase prodrómica

La fase prodrómica, también conocida como fase latente, se considera una etapa intermedia entre la fase preclínica y el inicio de la EA diagnosticada. Durante esta fase, que comúnmente se identifica como deterioro cognitivo leve (DCL), las personas comienzan a experimentar síntomas cognitivos más notorios, aunque insuficientes para cumplir con los criterios diagnósticos de EA.

Los síntomas del DCL incluyen problemas leves de memoria, dificultades para encontrar palabras y ligeros problemas en la toma de decisiones o en la realización de tareas complejas. Este estado no interfiere significativamente con las actividades diarias, pero representa un riesgo elevado de progresión hacia la demencia, especialmente en personas con factores de riesgo como edad avanzada y antecedentes familiares.⁶⁰

2.15.3 Fase temprana

En la fase temprana de la EA, las personas comienzan a experimentar lapsos de memoria más frecuentes, acompañados de dificultades para recordar información reciente o encontrar palabras adecuadas durante conversaciones. Además, pueden presentarse cambios de humor, irritabilidad, ansiedad y una pérdida progresiva de confianza en sus habilidades. Estas manifestaciones suelen ser lo suficientemente leves como para atribuirse al envejecimiento normal, lo que a menudo retrasa el diagnóstico. Aunque la sintomatología es inespecífica, esta fase puede considerarse una presentación clínica atípica debido a la diversidad de manifestaciones iniciales.⁶⁰

2.15.4 Fase tardía

La fase tardía de la EA, también denominada forma esporádica, es la presentación más común y suele iniciarse alrededor de los 65 años. A diferencia de las fases anteriores, en esta etapa los síntomas son más severos y tienen un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y sus cuidadores.⁶⁰

Durante esta fase, los déficits cognitivos afectan funciones esenciales como el lenguaje, el reconocimiento de personas o lugares, y la capacidad de realizar tareas básicas, como vestirse o alimentarse. Además, los cambios conductuales, como la agitación, la agresividad o la apatía, suelen ser más pronunciados. Este deterioro progresivo culmina en una pérdida total de la independencia, donde se requiere cuidado constante.⁶⁰

2.16 Diagnóstico

La importancia de diagnosticar precozmente la enfermedad de Alzheimer radica en que las intervenciones terapéuticas pueden ser más efectivas en las etapas iniciales o preclínicas de la enfermedad, cuando apenas comienza la pérdida sináptica y la muerte

neuronal. En 2011, el Instituto Nacional de Envejecimiento (NIA) y la Asociación de Alzheimer (AA) introdujeron el concepto de EA preclínica, que precede al Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y a las etapas avanzadas de la EA. Las guías clínicas de la NIA-AA dividen la progresión de la EA en diferentes fases, y se consideran tanto la fisiopatología como los síntomas clínicos: fase preclínica, fase asintomática previa a la demencia, fase sintomática previa a la demencia, demencia de EA.⁶⁰

En la actualidad, las imágenes cerebrales no son un componente estándar en las pruebas para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer. No obstante, los estudios clínicos recientes han mostrado resultados alentadores que podrían modificar el enfoque que los médicos utilizan para diagnosticar esta condición. A pesar de años de investigación intensiva, todavía no se cuenta con un tratamiento efectivo para la enfermedad de Alzheimer.

Los biomarcadores utilizados para la detección de la enfermedad de Alzheimer incluyen técnicas como espectrometría de masas (MS), imágenes de resonancia magnética (MRI), enzimoanálisis ligado a enzimas (ELISA), Western-blot e inmunohistoquímica (IHC), análisis de múltiples analitos flexibles (xMAP) y tomografía de emisión de positrones (PET). Estos biomarcadores son cruciales para el diagnóstico predictivo de la enfermedad, particularmente en su fase preclínica. La combinación de biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (CSF) y técnicas de imagen ha sido ampliamente investigada durante años, y ha mejorado considerablemente la precisión diagnóstica. La proteína Tau es uno de los biomarcadores validados para el diagnóstico de EA y taupatías en general.⁶¹

Tabla 5. Técnica de imagen y sus respectivas descripciones.

Técnica de imagen	Descripción
Tomografía por emisión de positrones (PET)	Esta técnica utiliza radiación para generar una imagen tridimensional en color del cuerpo humano. Se inyecta al paciente una sonda radiactiva que combina un

	<p>medicamento con una sustancia química natural. La PET es capaz de detectar alteraciones en el metabolismo, el flujo sanguíneo y los procesos de comunicación celular en el cerebro, así como otras actividades cerebrales.</p>
Tomografía computarizada (TC)	<p>Este procedimiento consiste en obtener una serie de imágenes seccionales del cuerpo, que luego son integradas por una computadora para formar una imagen detallada. La TC proporciona al médico información sobre la densidad de los tejidos en distintas áreas del cuerpo y del cerebro.</p>
Resonancia magnética (RM)	<p>Las técnicas de RM generan imágenes bidimensionales o tridimensionales del cuerpo, útiles para el diagnóstico de lesiones y enfermedades. El elemento fundamental de la RM es un imán superconductor que produce un campo magnético grande y estable. Además, se utilizan imanes de gradiente más pequeños que crean campos magnéticos más débiles, lo que permite escanear diversas partes del cuerpo.</p>

Fuente: información recolectada de referencia ⁶¹.

2.17 Tratamientos

Actualmente, no hay métodos preventivos efectivos ni tratamientos que puedan curar o detener la enfermedad de Alzheimer. Los tratamientos disponibles son principalmente sintomáticos y tienen un efecto modesto en mejorar la cognición y los

problemas de comportamiento, destinados a mantener la función. Es fundamental diagnosticar la enfermedad en sus etapas tempranas para poder iniciar rápidamente el tratamiento farmacológico. Esto puede ayudar a reducir o estabilizar el deterioro cognitivo, conductual y funcional.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurológico caracterizado por la pérdida de memoria, deterioro cognitivo y dificultades en las actividades diarias. El tratamiento actual se centra en inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAChE), que ayudan a controlar los niveles del neurotransmisor acetilcolina (ACh), esencial para la memoria. Estos inhibidores, como la rivastigmina y el donepezilo, intentan mitigar el deterioro cognitivo al mejorar la transmisión colinérgica. Sin embargo, su uso presenta limitaciones debido a efectos secundarios como problemas gastrointestinales, fatiga y toxicidad hepática. Esto ha impulsado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, incluidas plantas medicinales con propiedades inhibitoras de la AChE.⁵²

Los dos grupos principales de fármacos autorizados para el tratamiento de la enfermedad incluyen los anticolinesterásicos, que son inhibidores de la acetilcolinesterasa, y los moduladores de la transmisión glutamatérgica, conocidos como antagonistas de los receptores N-Metil-D-Aspartato. Estos tratamientos son importantes para gestionar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer.⁵²

2.17.1 Inhibidores de la colinesterasa

Los inhibidores de la colinesterasa tienen como objetivo aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro, una sustancia química crucial para la transmisión de mensajes entre las células nerviosas. Estos medicamentos, como donepezilo, rivastigmina y galantamina, se utilizan ampliamente como tratamiento de primera línea para la enfermedad de Alzheimer leve a severa. Donepezilo y rivastigmina son inhibidores selectivos, mientras que la galantamina también inhibe la butirilcolinesterasa. Aunque estos medicamentos no detienen la progresión de la enfermedad, se ha observado que proporcionan beneficios significativos durante períodos prolongados.⁵²

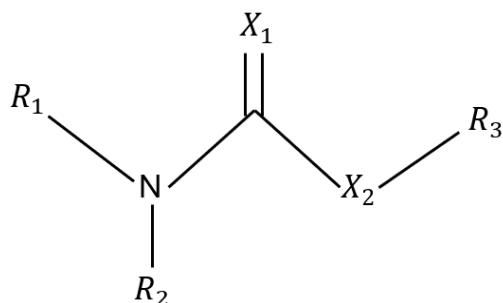
2.17.2 Moduladores de la transmisión glutamatérgica

Los moduladores de la transmisión glutamatérgica incluyen un fármaco conocido como memantina, que actúa como un antagonista no competitivo del receptor N-Metil D-aspartato (NMDA). Este medicamento está aprobado para tratar la enfermedad de Alzheimer en sus etapas moderadas a severas. Estudios han respaldado la efectividad de la memantina, tanto administrada sola como en combinación con inhibidores de la acetilcolinesterasa, para mejorar los síntomas en pacientes con esta enfermedad. A pesar de estos avances, la evidencia sobre los beneficios de añadir memantina a los anticolinesterásicos para controlar, tanto los síntomas cognitivos como no cognitivos, no es concluyente. Se requieren estudios adicionales para determinar con precisión si la combinación de memantina con inhibidores de la acetilcolinesterasa proporciona ventajas significativas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.²⁶

2.17.3 Carbamatos

La rivastigmina, neostigmina, piridostigmina y la fisostigmina pertenecen a la familia de los carbamatos, un grupo de compuestos orgánicos derivados del ácido carbámico (NH_2COOH). La estructura de los carbamatos biológicamente activos incluye una variedad de posibles sustituciones, donde el átomo X puede ser oxígeno o azufre (tiocarbamato); los grupos R1 y R2 son típicamente sustituyentes orgánicos o alquílicos, aunque también pueden ser hidrógeno, y R3 suele ser un grupo orgánico, aunque en ciertos casos puede ser un metal. Los carbamatos tienen diversas aplicaciones en el ámbito terapéutico, siendo empleados en el tratamiento de enfermedades como Alzheimer, Parkinson y miastenia grave, así como en la regulación de la motilidad gastrointestinal y el manejo del glaucoma. Además de sus aplicaciones en medicina, estos inhibidores de la AChE también se utilizan como pesticidas y en la prevención de intoxicación por compuestos organofosforados.⁶²

Figura 6. Estructura General de los Carbamatos.



Fuente: elaboración propia.

Los carbamatos orgánicos, conocidos también como uretanos, constituyen estructuras en varios agentes terapéuticos ya aprobados. Su funcionalidad se deriva de una combinación de características de amidas y ésteres, lo que les otorga estabilidad química y proteolítica, además de facilitar su permeabilidad a través de membranas celulares. Un aspecto de los carbamatos es su capacidad para influir en las interacciones con enzimas y receptores diana, lo cual es esencial para su eficacia en aplicaciones terapéuticas como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). Su estructura impone una restricción conformacional que, sumada a la formación de enlaces de hidrógeno, les confiere una estabilidad adicional.⁶²

Además, las propiedades biológicas y farmacológicas de los carbamatos pueden optimizarse mediante modificaciones en el oxígeno y en el N-terminal de su estructura. Estas adaptaciones permiten no solo mejorar la estabilidad del fármaco, sino también ajustar su especificidad y potencia en función de las necesidades terapéuticas. En el ámbito de la síntesis de péptidos, los carbamatos también se utilizan como protectores para aminas y aminoácidos, y al integrarlos en cadenas peptídicas de diseño, han demostrado mejorar la bioactividad, resistencia a enzimas y efectividad general de los fármacos.⁶²

Los carbamatos son componentes esenciales en el diseño de fármacos y desempeñan un papel destacado en la química medicinal, gracias a su capacidad para inhibir de manera reversible las colinesterasas. Esta propiedad los hace útiles en diversas aplicaciones

farmacológicas en medicina humana. Además, se están explorando como posibles inhibidores de la proteasa del VIH, una enzima fundamental en el ciclo de vida del virus.⁶²

Algunos de los carbamatos mencionados anteriormente son:

2.17.3.1 Rivastigmina

La rivastigmina está indicada para el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave. Su uso clínico se justifica por su capacidad para mejorar de forma temporal la cognición y las actividades de la vida diaria en pacientes que padecen esta enfermedad neurodegenerativa. Es importante destacar que el tratamiento con rivastigmina debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el diagnóstico y manejo de la demencia de Alzheimer. Además, se recomienda que el paciente cuente con un cuidador que asegure la correcta administración del medicamento y monitoree su respuesta al tratamiento.⁶³

Mecanismo de acción:

La rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, enzimas responsables de la degradación de la acetilcolina. Al inhibir estas enzimas, la rivastigmina incrementa los niveles sinápticos de acetilcolina, un neurotransmisor esencial para la función cognitiva. Este aumento en la neurotransmisión colinérgica compensa, en parte, la deficiencia colinérgica característica de la enfermedad de Alzheimer, y mejora así la cognición y la memoria.⁶³

Efectos farmacodinámicos:

Estudios clínicos han demostrado que la administración de rivastigmina produce una inhibición dosis-dependiente y reversible de la actividad de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo. Este efecto farmacológico se traduce en un aumento significativo de los niveles de acetilcolina en el cerebro, lo cual subyace a su eficacia terapéutica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

Farmacocinética

La farmacocinética de la rivastigmina se caracteriza por una absorción rápida y completa, con una biodisponibilidad absoluta del 36 % tras una dosis de 3 mg. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente una hora después de la administración. La rivastigmina se metaboliza rápidamente, principalmente por hidrólisis mediada por colinesterasas, y su vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 1,5 horas. La excreción se realiza predominantemente por vía renal, con menos del 1 % de la dosis excretada sin cambios en la orina.⁶³

2.17.3.2 Piridostigmina

La piridostigmina es un inhibidor reversible de la colinesterasa que actúa prolongando la acción de la acetilcolina a nivel sináptico. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima colinesterasa, responsable de la degradación de la acetilcolina. Al inhibir esta enzima, la piridostigmina permite una mayor disponibilidad de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que facilita la transmisión del impulso nervioso.⁶⁴

Mecanismo de acción

Piridostigmina inhibe la destrucción de la acetilcolina por la colinesterasa y, de esta forma, permite la transmisión libre del impulso nervioso a través de la unión neuromuscular.

Farmacocinética

La piridostigmina se absorbe de forma variable por vía oral, con una biodisponibilidad que puede oscilar entre el 3 y el 18 %. Se distribuye en los tejidos y no se une de forma significativa a proteínas plasmáticas. Su metabolismo es limitado y se excreta principalmente por vía renal. La vida media de eliminación puede variar entre 1 y 2 horas.⁶⁴

2.18 Terapias no farmacológicas

Las terapias no farmacológicas (TNF) abarcan una variedad de intervenciones y actividades diseñadas para retardar el deterioro cognitivo, mantener la funcionalidad en las actividades diarias, mejorar los síntomas conductuales y emocionales, y elevar la calidad de

vida. Diversos estudios indican que estas terapias pueden servir como alternativas a los tratamientos farmacológicos (TF) cuando estos alcanzan su máxima efectividad y se buscan nuevas opciones. La elección específica de las TNF depende de las necesidades individuales y las características de cada paciente.⁶⁵

Se ha observado que estas terapias son más efectivas y preferibles en etapas tempranas o incluso como medidas preventivas antes de la aparición de los primeros síntomas. Dentro del grupo de TNF se incluyen aspectos relacionados con el estilo de vida, actividades físicas y mentales adaptadas al estado del paciente, una dieta rica en vitaminas del grupo B, C, D y E, antioxidantes como la cúrcuma, y ácidos grasos no saturados ricos en omega-3 y 6, pueden tener un efecto protector contra el Alzheimer, aunque no se ha demostrado en todos los casos.⁶⁵

Hay evidencia que sugiere que la estimulación de las capacidades cognitivas puede ayudar a ralentizar la pérdida de estas funciones en pacientes. Este enfoque implica trabajar en las áreas que el paciente aún conserva, de manera que el entrenamiento sirva como compensación por las pérdidas que experimenta debido a la enfermedad. Los tratamientos que se enfocan en la estimulación incluyen la arteterapia, la musicoterapia, las terapias asistidas por mascotas, el ejercicio físico y diversas actividades recreativas. Aunque la estimulación muestra un apoyo modesto en la mejora del comportamiento, el estado de ánimo y, en menor medida, la funcionalidad del paciente, el beneficio más destacado de estas terapias es el aumento en la capacidad para llevar a cabo rutinas diarias.⁶⁶

También se busca tratamientos terapéuticos enfocados en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, centrándose en el entrenamiento de la cognición, el dominio físico-motor y la conducta. Algunos de estos objetivos son:

- Evitar la desconexión con su entorno, fortaleciendo las relaciones sociales. - Estimular la propia identidad y autoestima.
Dar seguridad y potenciar la autonomía del paciente en las actividades cotidianas.
- Minimizar el estrés, evitando reacciones psicológicas anómalas.

Para que la aplicación de las TNF sea positiva, estas deben estar supervisadas y desarrolladas por un profesional, el cual debe asesorar, seguir y validar las distintas actividades a realizar. El entorno del paciente también tiene un papel importante en este tipo de terapias, ya que pueden acompañar y ayudar al afectado favoreciendo su autonomía, especialmente en ámbitos de autocuidado y ocio.⁵⁵

2.19 Curcumina y análogos

2.19.1 Historia de la cúrcuma y su uso en medicina

Inicialmente, las plantas fueron utilizadas como alimento, y no se conoce con certeza cómo surgió la idea de emplearlas como medicamentos. El uso terapéutico de productos naturales de uso medicinal tiene sus raíces en la antigüedad, fundamentándose en la experiencia acumulada de muchas generaciones. La preocupación por la salud y el control de enfermedades ha sido una constante a lo largo de la historia humana. Actualmente, el avance de la ciencia y la tecnología ha permitido la realización de numerosos ensayos clínicos que han demostrado los beneficios de las plantas medicinales en la prevención y control de enfermedades, a través de la modulación de diversas actividades fisiológicas. A nivel mundial, diversos estudios han verificado la eficacia de las plantas medicinales, lo que ha permitido su aplicación en la formulación de medicamentos, tanto para fines terapéuticos como preventivos.⁴⁵

Hoy día, se sabe que las propiedades medicinales de las plantas se deben a la presencia de diversas sustancias químicas, conocidas como metabolitos secundarios, que varían según la especie y ofrecen indiscutibles ventajas terapéuticas. Muchas plantas contienen compuestos como flavonoides, polifenoles, glucósidos, taninos y triterpenos, que tienen una marcada acción antioxidante y antiinflamatoria, dada la relación entre las enfermedades inflamatorias y el estrés oxidativo. Un ejemplo destacado es la especie *Cúrcuma longa Linn*, conocida por sus potentes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.⁶⁷

2.19.2 Taxonomía y origen de la cúrcuma

La cúrcuma (*Cúrcuma longa Linn*) es una planta de la familia Zingiberaceae, cuyo nombre proviene del árabe antiguo "Kurkum", y es más conocida como el azafrán asiático,

debido a su peculiar tonalidad dorada. A lo largo de la historia, la cúrcuma ha sido utilizada principalmente como colorante, condimento y conservante para alimentos, así como en los ámbitos medicinal y cosmético. Tradicionalmente, se empleaba como colorante amarillo para teñir el bindi, un elemento decorativo del frente usado en el sur y sureste de Asia, el cual simboliza la prosperidad. Originaria del sudeste asiático, la cúrcuma es famosa en la gastronomía asiática por su capacidad para aportar color y un sabor picante a los platos. Su rizoma anaranjado contiene compuestos fitoquímicos llamados curcuminoides, que le otorgan importantes propiedades medicinales. ⁶⁸

La planta alcanza aproximadamente un metro de altura y tiene flores blancas. El rizoma, que mide hasta 7 cm de largo por 2,5 cm de ancho, es la parte utilizada por sus beneficios terapéuticos y requiere entre 8 y 10 meses para madurar.

Figura 7. Planta de la cúrcuma y rizoma



Fuente: obtenido de la referencia ⁶⁹.

Históricamente, la cúrcuma ha sido valorada en diversas tradiciones médicas y en rituales religiosos. En la medicina ayurvédica, o medicina tradicional hindú, se emplea para

depuraciones, mejorar la digestión, tratar fiebres, infecciones, disentería, artritis y problemas hepáticos. Los médicos chinos la recomiendan para hemorragias, trastornos hepáticos, problemas menstruales y congestión. Incluso los antiguos griegos reconocían sus beneficios para la salud. El interés contemporáneo en la cúrcuma se centra en su potencial biomédico. Sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas la posicionan como una molécula de gran interés en la investigación de enfermedades como el cáncer, la inflamación y el Alzheimer.⁷⁰

Tabla 6. Clasificación taxonómica

Clasificación Taxonómica	
Reino	Plantae
Clase	Liliopsida
Subclase	Commelinidae
Orden	Zingiberales
Familia	Zingiberaceae
Género	Cúrcuma
Especie	C. longa

Figura: elaboración propia.

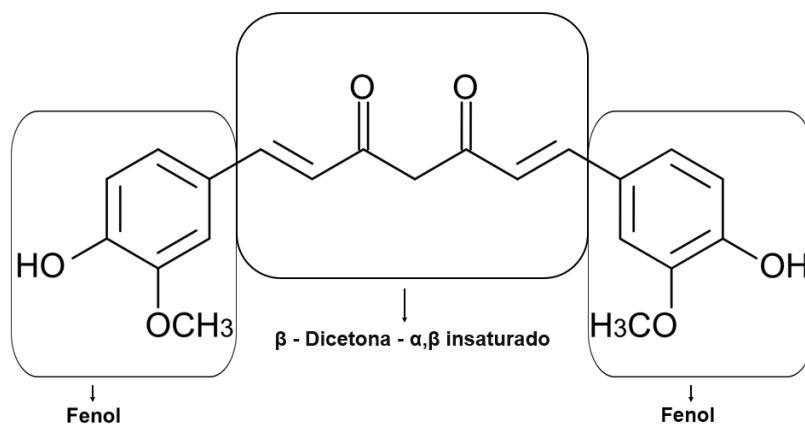
2.19.3 Estructura química de la cúrcuma y propiedades fisicoquímicas

La cúrcuma es conocida por su característico color amarillo-anaranjado, atribuido a un grupo de compuestos fenólicos llamados curcuminoides. Entre ellos, la curcumina I (diferuloilmetano) es la más predominante, constituyendo aproximadamente el 77 % de los curcuminoides en la planta. Le sigue la desmetoxicurcumina (curcumina II) con un 17 %, y la bisdesmetoxicurcumina (curcumina III) con un 3 %. Más recientemente se ha descubierto la ciclocurcumina (curcumina IV). Estos curcuminoides forman parte del complejo conocido como azafrán indio o amarillo natural. Además, existen otros derivados como las terpecurcuminas, que son curcuminoides conjugados con terpenos. Más allá de su función como pigmentos, los curcuminoides han mostrado prometedores efectos en estudios como agentes neuro protectores.

2.19.4 Curcumina

El curcuminoides más importante es la curcumina, siendo el principal responsable de sus propiedades medicinales y farmacológicas, la cual su estructura química es (C₂₁H₂₀O₆), es un compuesto fenólico tiene un peso molecular bajo (369,37 g/mol), su punto de fusión es 183 °C, su solubilidad es baja en agua y éter, por lo que es necesaria la utilización de disolventes orgánicos como el hexano, metanol, etanol, y acetona. La curcumina 1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenol)-1,6heptadieno-3,5-diona) es un compuesto natural que se clasifica dentro de la familia de los diarilheptanoides.

Figura 8. Estructura química de la curcumina



Fuente: elaboración propia.

Su estructura presenta un esqueleto hidroxicarbonado dicetónico con varios grupos funcionales. Estos grupos funcionales, específicos para cada derivado curcuminóide, influyen en las propiedades medicinales y farmacológicas de la molécula. El esqueleto de la curcumina está formado por dos anillos fenólicos conectados por un puente dicetónico α , β -insaturado de 7 carbonos.⁷⁰ Aunque es simétrico y carece de centros estereogénicos, su reactividad química es sensible al entorno químico adyacente, como se observa en la figura 7.

2.19.5 Propiedades de la cúrcuma contra el Alzheimer

En algunos estudios se ha determinado que la curcumina (componente de la cúrcuma) es capaz de aumentar el aclaramiento de la placa patológica β -amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer y que, en combinación con la vitamina D3, el proceso neuro restaurador es aún mayor. Investigación preclínica adicional indica que la curcumina (y sus análogos) tienen efectos inhibitorios y de protección contra la enfermedad asociada a proteínas β -amiloide de Alzheimer.⁷¹

Muchos estudios preclínicos sugieren que la curcumina puede ser útil en la prevención y tratamiento de numerosas enfermedades, como el cáncer colorrectal, fibrosis quística, enfermedades inflamatorias y la enfermedad de Alzheimer. La curcumina protege a las células nerviosas frente a la toxicidad del β -amiloide por diferentes mecanismos: inhibe el daño oxidativo, disminuye el flujo de calcio intracelular e inhibe la hiperfosforilación de TAU. La curcumina también inhibe la despolarización del potencial de membrana mitocondrial inducida por el β -amiloide y suprime factores apoptóticos como el citocromo C, Bax y caspasa-3.⁷¹

2.19.6 Compuestos fenólicos: curcuminoides

Los compuestos fenólicos que presenta esta especie son, en concreto, polifenoles del grupo de los curcuminoides. Comprenden entre el 2-9 % de la totalidad de sustancias

que se producen en la planta, donde son mayoritarios y más usados comercialmente (Figura 10):

- Curcumina: representa un 77 % de la totalidad de los curcuminoides. Es el más importante y el responsable del color amarillo brillante de la cúrcuma. Se obtuvo por primera vez por síntesis en el laboratorio de S. Kostanecki, en Berna, en 1913. Se trata de un polvo cristalino insoluble en agua, pero soluble en etanol y ácido acético.⁷²

- Desmetoxicurcumina: constituye el 17 % del total de los curcuminoides.

- Bisdesmetoxicurcumina: de todos los curcuminoides, este compuesto es el que representa un menor porcentaje (3 %).

- Ciclocurcumina: recientemente descubierta. Posee actividad nematocida y tiene la misma fórmula molecular de la curcumina, pero difiere en su estructura.

Normalmente, cuando se habla de curcumina, se hace referencia a una mezcla de estos 4 curcuminoides. Estos compuestos se acumulan principalmente en los rizomas y el contenido cambia a menudo con las variedades, ubicaciones, fuentes y condiciones de cultivo. Además, puede verse modificado con los diferentes métodos de extracción. Son inestables con los procesos de extracción y almacenamiento.⁷²

Tabla 7. Actividades biológicas de los curcuminoides en la Enfermedad de Alzheimer

Mecanismo	Descripción
Antiinflamatorio	Se ha encontrado que la curcumina desempeña un papel protector contra la proteína β -amiloide, asociada con la inflamación.
Antioxidante	La curcumina puede reducir el daño a través de propiedades antioxidantes.
Anti citotóxico	La curcumina parece proteger contra los efectos de proteínas β -amiloide que dañan las células.

Anti amiloidogénico	La cúrcuma contiene una variedad de compuestos (curcumina, tetrahidrocurcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina) que pueden atacar a la raíz patológica que causa la enfermedad de Alzheimer, mediante la prevención de la formación de la proteína β -amiloide.
Neuro-restaurador	Los curcuminoides parecen rescatar la potenciación a largo plazo (una indicación de la memoria funcional), deteriorada por el péptido amiloide, y puede revertir el daño fisiológico mediante la restauración de neuritas distorsionadas y perturbar las placas existentes.
Propiedades quelantes	La curcumina tiene una mayor afinidad de unión para el hierro y el cobre en lugar de zinc, que puede contribuir a su efecto protector en la enfermedad de Alzheimer, ya que el daño mediado por hierro puede jugar un papel patológico.

Fuente: información recolectada de la referencia ⁷³.

2.19.7 Características farmacológicas (actividades biológicas)

2.19.7.1 Antioxidante

El estrés oxidativo está vinculado al envejecimiento celular y a enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como las neurodegenerativas, cardiovasculares y la diabetes. La curcumina actúa como un potente antioxidante al neutralizar radicales libres, inhibir la peroxidación lipídica y proteger macromoléculas celulares, como el ADN, del daño oxidativo. Además, su capacidad para quelar metales, como hierro, cobre y zinc,

contribuye a reducir la generación de radicales libres. Estas propiedades antioxidantes se atribuyen a su estructura fenólica y a la disposición de los grupos hidroxilo presentes en su molécula.⁷⁴

2.19.7.2 Antiinflamatoria

Diversos estudios *in vivo* e *in vitro* han confirmado que la curcumina puede inhibir moléculas clave en los procesos inflamatorios. Por un lado, reduce la activación del factor de transcripción NF-kB, un mediador crítico de la inflamación que puede ser estimulado por citocinas inflamatorias, infecciones virales, dieta y estrés. Al inhibir su activación, se atenúan los procesos inflamatorios. Además, la curcumina bloquea otras moléculas relacionadas con la inflamación, como la fosfolipasa, lipooxigenasa, COX-2, leucotrienos, tromboxano, prostaglandinas y óxido nítrico. Estas propiedades se atribuyen a la presencia de grupos hidroxilo y metoxi en su estructura molecular.⁷⁴

2.19.7.3 Tratamiento en enfermedades neurodegenerativas

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por inflamación, estrés oxidativo y acumulación de proteína β -amiloide, siendo esta última una diana terapéutica clave para su tratamiento. Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la curcumina inhibe la agregación de placas β -amiloides gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Su naturaleza hidrofóbica le permite atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a los oligómeros β -amiloides. Asimismo, su potencial neuroprotector se extiende a otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y la esclerosis múltiple.⁷⁴

2.19.7.4 Propiedades antidiabéticas

La cúrcuma ha sido utilizada en la medicina Ayurveda durante siglos para tratar la diabetes. Estudios recientes en animales indican que la curcumina reduce los niveles de glucosa en sangre y mejora la sensibilidad a la insulina, y se le atribuyen estos efectos a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Su acción terapéutica está relacionada con su capacidad de unirse al receptor PPAR- γ , que activa mecanismos antiinflamatorios y reduce mediadores inflamatorios. Además, aumenta la expresión de los genes GLUT2, GLUT3 y GLUT4, lo cual favorece la captación de glucosa en las células y disminuye la resistencia a la insulina.⁷⁴

2.20 Química medicinal

La Química Medicinal, también denominada Química Farmacéutica, es una disciplina que se enfoca en el estudio y desarrollo de compuestos bioactivos, con especial énfasis en los fármacos. Según la IUPAC, esta área de estudio abarca el descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación de los mecanismos de acción de dichos compuestos a nivel molecular. La Química Medicinal tiene un carácter interdisciplinario, combina conocimientos de química orgánica, farmacología, toxicología, biología molecular y química física, entre otros, lo cual permite el análisis profundo de las propiedades de los fármacos y su relación estructura-actividad (SAR). Esto resulta esencial no solo para el diseño de nuevos medicamentos, sino también para la optimización de los ya existentes, al mejorar su eficacia, seguridad y selectividad.⁷⁵

Como contexto de esta investigación, la Química Medicinal tiene un papel importante en la predicción de la actividad biológica de análogos de la curcumina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, utiliza enfoques como QSAR y *docking* molecular. Estos enfoques permiten predecir la interacción de los análogos de curcumina con la acetilcolinesterasa (AChE), una enzima fundamental en la progresión del Alzheimer. Mediante el uso de técnicas computacionales y experimentales, se pueden identificar compuestos que, al interactuar con la AChE, actúan como inhibidores potenciales, y ayudan en el descubrimiento y desarrollo de fármacos innovadores.

2.21 Química computacional

La química computacional es considerada una disciplina relativamente joven dentro del mundo de las ciencias, y su desarrollo está vinculado al surgimiento de la química cuántica. Esta última tuvo su origen en 1925, cuando el físico austríaco Erwin Schrödinger formuló su célebre ecuación, la cual describe el comportamiento de sistemas atómicos simples, como los sistemas hidrogenoides, y permitió sentar las bases teóricas de esta área de estudio.⁷⁶

A pesar de su potencial, los inicios de la química cuántica no estuvieron exentos de desafíos. Incluso científicos influyentes como Paul A. M. Dirac, creador de la primera formulación relativista de las ecuaciones fundamentales de la química cuántica, mostraron

escepticismo respecto a su futuro. La ecuación de Schrödinger ofrecía solo soluciones aproximadas, lo que demandaba el desarrollo de métodos matemáticos para resolverla con precisión. Además, era indispensable verificar la validez de los resultados mediante su comparación con datos experimentales.⁷⁶

Con el tiempo, estas limitaciones impulsaron la evolución de herramientas computacionales que permitieran abordar problemas químicos más complejos. La química computacional surgió como un campo interdisciplinario que combina principios de química, física y matemáticas con el poder de los ordenadores. Hoy en día, esta disciplina permite simular y predecir propiedades moleculares, reacciones químicas y la interacción entre moléculas y proteínas. Técnicas como el *docking* molecular, los estudios QSAR y las simulaciones de dinámica molecular se han convertido en herramientas esenciales para el diseño de nuevos materiales y fármacos.⁷⁶

2.22 Diseño y desarrollo de fármacos

La mayoría de los medicamentos en uso clínico son el resultado de un proceso de investigación complejo que requiere la colaboración de diversas disciplinas científicas. Esto es crucial para descubrir y desarrollar fármacos que proporcionen beneficios clínicos y minimicen los efectos secundarios. Tradicionalmente, el descubrimiento de fármacos se ha basado en métodos experimentales; sin embargo, se prevé el uso de métodos computacionales, conocidos como *in silico*, que se definen como un conjunto de herramientas computacionales que permiten codificar modelos teóricos con precisión. Además, son capaces de procesar cantidades grandes de información.²

Estos modelos no solo ayudan a entender los mecanismos de acción de los principios activos de los medicamentos, sino que también mejoran sus propiedades. Un ejemplo de esto es la optimización de fármacos de origen natural, donde se trabaja para mejorar sus características, como reducir los efectos secundarios, y la identificación de actividades biológicas potenciales de compuestos químicos extraídos de fuentes naturales.²

El diseño de fármacos es un proceso altamente complejo y costoso, que requiere la colaboración de equipos multidisciplinarios. En los últimos años, los métodos computacionales se han convertido en una herramienta esencial dentro de este campo. La

implementación de estas estrategias informáticas depende tanto de las características del sistema estudiado como de los objetivos específicos del proyecto. Estas herramientas han demostrado ser útiles en diversos aspectos, como el análisis eficiente de grandes volúmenes de información, el cribado de bibliotecas de compuestos para seleccionar candidatos prometedores, y la formulación de hipótesis que permiten comprender los mecanismos de acción de los fármacos. Además, han facilitado el diseño de estructuras químicas innovadoras, lo que ha reducido significativamente el tiempo y los costos asociados al desarrollo de nuevos medicamentos.⁷⁷

La Química Medicinal desempeña un rol central en la identificación y desarrollo de nuevos fármacos, especialmente en las primeras etapas del proceso de descubrimiento. Existen dos enfoques principales que se utilizan en esta área: el cribado fenotípico y el cribado basado en blancos terapéuticos.⁷⁸

1. **Cribado fenotípico:** este enfoque tradicional, conocido también como "primero la función", comienza observando un fenotipo asociado a una enfermedad y probando diferentes compuestos para identificar aquellos que sean efectivos y seguros. Este método tiene la ventaja de no requerir una comprensión previa del mecanismo de acción del fármaco, lo que permite descubrir tratamientos efectivos sin necesidad de conocer cómo interactúan a nivel molecular desde el inicio.⁷⁸
2. **Cribado basado en blancos terapéuticos:** en contraposición, el enfoque de "primero el blanco" se centra en identificar moléculas que se unan de manera selectiva a un blanco molecular predefinido, como una proteína relacionada con una enfermedad. Este enfoque ha ganado popularidad con los avances en la secuenciación genómica y el estudio del proteoma, lo que permite identificar genes y proteínas asociados a patologías. Aquí se utiliza tanto el cribado experimental como el cribado virtual, donde se simula la interacción de moléculas pequeñas con el blanco molecular, por medio de modelos computacionales.⁷⁸

Ambos enfoques tienen ventajas y desventajas. El cribado fenotípico permite una extrapolación más directa de los efectos terapéuticos, mientras que el cribado basado en blancos terapéuticos se beneficia del conocimiento molecular y la capacidad de diseñar fármacos más específicos. Sin embargo, en este último enfoque, no siempre se puede

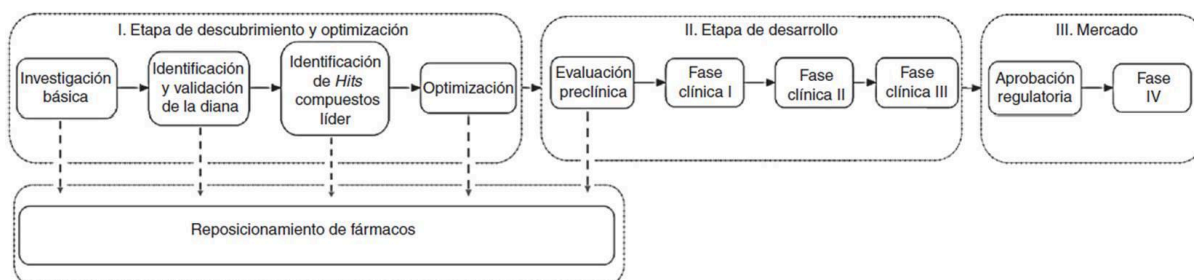
garantizar que la actividad observada en experimentos *in vitro* se traduzca de manera efectiva a resultados terapéuticos *in vivo*.⁷⁸

2.23 Etapas del desarrollo de fármacos

El proceso de desarrollo y aprobación de nuevos medicamentos está normado por agencias regulatorias en cada país, como la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos. Esta agencia establece procedimientos rigurosos para la autorización de ensayos clínicos y el registro de medicamentos, y sirve como un estándar internacional debido a su alto nivel de vigilancia y especialización.

La Figura 9 muestra las etapas principales de un modelo clásico para el desarrollo de medicamentos. Este proceso comienza con la investigación de las causas de una enfermedad, lo que en algunos casos lleva a identificar una o más dianas moleculares relacionadas con dicha enfermedad. Posteriormente, se procede a la identificación de compuestos que interactúen con estas dianas y a la optimización de su actividad biológica. Estos estudios se realizan *in vitro*, con blancos moleculares aislados de las células. Los compuestos activos seleccionados pasan por múltiples evaluaciones experimentales, que incluyen pruebas en líneas celulares, estudios en animales y ensayos clínicos en humanos. Aquellos compuestos que superan todas las etapas de evaluación son aprobados para su uso clínico por organismos reguladores, como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México o la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos.

Figura 9. Etapas principales en el desarrollo clásico de un medicamento



Fuente: figura tomada de la referencia ².

El desarrollo de nuevos fármacos sigue un proceso dividido en diversas etapas. Inicia con los exámenes de síntesis y tamizaje, que consisten en la identificación de blancos terapéuticos y el desarrollo de moléculas que interactúan con ellos. Posteriormente, los estudios preclínicos evalúan la eficacia y seguridad en modelos animales. En algunos casos, se incluye una Fase 0, empleada principalmente en fármacos oncológicos, donde se exploran nuevas moléculas a dosis subterapéuticas para agilizar su evaluación.⁷⁹

La Fase I se realiza en humanos, usualmente en voluntarios sanos, con el objetivo de evaluar la seguridad, parámetros farmacocinéticos y posibles interacciones. En la Fase II, se determina la eficacia en pacientes con la enfermedad objetivo, se establece la relación dosis-respuesta en un grupo reducido de participantes. La Fase III es un estudio realizado en un amplio grupo de pacientes con la enfermedad objetivo, cuyo propósito es evaluar la eficacia del compuesto y confirmar su seguridad. Durante esta fase, se determina la frecuencia de efectos secundarios comunes y se identifican los perfiles de pacientes con mayor riesgo de experimentar efectos adversos menos frecuentes. Finalmente, la Fase IV, realizada tras la aprobación del fármaco, permite explorar nuevas indicaciones, eventos adversos a largo plazo, estudios de morbilidad, mortalidad y el impacto en la calidad de vida (farmacovigilancia).⁷⁹

2.24 Estrategias para identificar compuestos líderes

Se presentan diferentes estrategias experimentales y computacionales para identificar compuestos activos que se consideran líderes para implementar un programa de optimización:

- Optimización de fármacos ya aprobados para su uso clínico. La optimización puede consistir en mejorar la eficacia del medicamento o reducir efectos secundarios.
- Ensayo biológico sistemático de colecciones de compuestos.
- Uso de información biológica disponible.
- Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC).

2.25 Diseño de Fármacos Asistido por Computadora (DIFAC)

El Diseño de Fármacos Asistido por Computadora (DIFAC) es un enfoque computacional que combina herramientas como el modelado molecular, la química informática y la bioinformática para comprender las relaciones entre la estructura de las moléculas y su actividad biológica. Este método permite diseñar e identificar nuevos compuestos, seleccionar candidatos prometedores para pruebas experimentales y optimizar compuestos líderes, mejorar sus propiedades deseadas y reducir efectos adversos.²

Aunque el DIFAC reduce tiempo y costos, no diseña medicamentos automáticamente. Los cálculos computacionales, como el *docking* molecular, generan hipótesis que necesitan validación experimental. Por tanto, el DIFAC es parte de un esfuerzo multidisciplinario que integra datos computacionales con pruebas experimentales para garantizar resultados confiables y eficaces.²

2.26 Propiedades fisicoquímicas utilizadas como descriptores moleculares

El uso de propiedades fisicoquímicas es fundamental para predecir las características de un fármaco mediante filtros o reglas con criterios preestablecidos que limitan las propiedades fisicoquímicas dentro de rangos aceptables. Estas reglas tienen como objetivo identificar moléculas candidatas con baja probabilidad de problemas de absorción, aunque no proporcionan un estimado directo de la absorción o el mecanismo de transporte del compuesto.⁸⁰

Durante este proceso, surgen los conceptos de *drug-likeness* y *lead-likeness*, que ayudan a refinar la selección de compuestos:

- *Drug-likeness*: se refiere a las características estructurales o moleculares similares a las de fármacos conocidos, que permiten descartar moléculas con baja probabilidad de biodisponibilidad oral.
- *Lead-likeness*: establece criterios para seleccionar *leads*, definidos como puntos de partida para la optimización química, prioriza compuestos con mayor potencial de desarrollo como fármacos efectivos.

Además, se aplican filtros para eliminar moléculas con características que puedan generar toxicidad, baja biodisponibilidad u otros efectos adversos, y se garantiza que los compuestos seleccionados posean propiedades adecuadas para avanzar en el proceso de descubrimiento de medicamentos.⁸⁰

2.27 Biodisponibilidad y la Regla de Lipinski

La biodisponibilidad es una propiedad clave en el diseño de fármacos, definida como la fracción y velocidad con la que una molécula alcanza la circulación sanguínea. Esta característica es fundamental para garantizar que el fármaco sea absorbido y llegue a su sitio de acción (diana molecular). Por ello, las moléculas diseñadas deben ser biodisponibles para asegurar su eficacia⁸¹.

Para predecir la biodisponibilidad antes de la síntesis, se utilizan los criterios de Lipinski, conocidos como la Regla de 5, que establece cuatro parámetros:

1. Peso molecular menor a 500 g/mol.
2. Coeficiente de lipofilia (logP) inferior a 5.
3. Menos de 10 aceptores de enlaces de hidrógeno.
4. Menos de 5 donadores de enlaces de hidrógeno.

Estas reglas permiten evaluar las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y descartar aquellas que podrían presentar problemas de absorción⁸¹.

La solubilidad es un parámetro en el diseño de fármacos, ya que estos deben transportarse a través de los fluidos corporales hasta su diana molecular. Se espera que las moléculas tengan una solubilidad equilibrada tanto en agua (hidrofilicas) como en lípidos (lipofilicas). Un exceso de liposolubilidad, por ejemplo, podría provocar que el compuesto quede atrapado en las membranas celulares, lo que afectaría su eficacia. La estructura de la molécula también es crucial, ya que determina su capacidad de interacción con la diana molecular a través de características como su estereoquímica. Esto influye directamente en la eficacia del compuesto y su afinidad por el blanco terapéutico⁸.

Tabla 8. Definición de los filtros *Drug-likeness*

Filtros	Descripción
Lipinski	<p>La regla de los 5 de Lipinski es utilizada para evaluar la absorción oral de moléculas. Analiza parámetros como el peso molecular, el logP y la capacidad de las moléculas para donar o aceptar enlaces de hidrógeno. Según esta regla, los fármacos deben cumplir las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peso molecular: menor a 500 Da. • logP: menor a 5. • Aceptores de hidrógeno: menos de 10. • Donadores de hidrógeno: menos de 5. <p>Aproximadamente el 90 % de los fármacos comerciales cumple con estos criterios, lo que hace de esta regla una herramienta importante en la predicción y selección de compuestos con alta probabilidad de biodisponibilidad oral (Lipinski et al., 2001)</p>
Veber	<p>El filtro de Veber propone evaluar la biodisponibilidad oral de un medicamento, independientemente a la masa molecular. Este criterio incluye el análisis de enlaces rotables, el área polar superficial (APS) y la capacidad de donar o aceptar hidrógenos. Según este filtro, las condiciones óptimas para la biodisponibilidad oral son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Área polar superficial: menor a 140 Å. • Enlaces rotables: menos de 10. • Aceptores y donadores de hidrógeno: menos de 12.
Mueggue	<p>Este enfoque considera parámetros como el peso molecular, el número de anillos, los átomos de carbono, el logP, los</p>

	<p>enlaces rotables, los aceptores y donadores de hidrógeno, y el área polar superficial (APS). El APS, en particular, se utiliza como complemento al logP, ya que representa la suma de los átomos polares en la superficie molecular.</p> <p>Los criterios establecidos por Muegge (2003) son los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Peso molecular: 200-600 Da. 2. logP: -2 a 5. 3. Área polar superficial (APS): menor a 150 Å. 4. Aceptores de hidrógeno: menos de 10. 5. Donadores de hidrógeno: menos de 5. 6. Cantidad de anillos: menos de 7. 7. Enlaces rotables: menos de 15.
--	--

Fuente: información recolectada de las referencias ^{82,83,84}.

2.28 Farmacóforo

Un método computacional ampliamente utilizado es el modelo de **farmacóforo**, que se define como una estructura tridimensional que contiene las características mínimas necesarias, tanto estéricas como electrónicas, para facilitar interacciones óptimas con un blanco farmacológico específico. Estas interacciones pueden inducir o inhibir una respuesta biológica. Aunque un farmacóforo puede representarse visualmente en dos o tres dimensiones, es fundamental reconocer que no corresponde a una molécula real ni a una combinación específica de grupos funcionales. Más bien, es un concepto abstracto que refleja la capacidad de interacción común de un grupo de compuestos enfocados en un blanco farmacológico particular. En este sentido, el farmacóforo puede considerarse como el elemento común que comparten diversas moléculas activas. ²

El proceso de identificación de un farmacóforo implica determinar los grupos funcionales importantes para la actividad de un fármaco. Una vez definidos, el farmacóforo puede resumir las características de unión esenciales, lo que permite comparar moléculas con interacciones similares pero que emplean diferentes grupos funcionales. Por ejemplo, los grupos fenólicos pueden actuar como donantes o aceptores de enlaces de hidrógeno, los anillos aromáticos pueden participar en interacciones de Van der Waals, y las aminas pueden comportarse como aceptores de enlaces de hidrógeno.

Además, identificar farmacóforos en tres dimensiones es más sencillo en estructuras cíclicas rígidas que en moléculas flexibles, ya que estas últimas pueden adoptar diversas conformaciones que posicionan los grupos funcionales clave en diferentes orientaciones. Aunque los farmacóforos en 3D no contemplan explícitamente la interacción del esqueleto molecular con el sitio de unión, dichas interacciones pueden ser cruciales para determinar la afinidad y eficacia de un compuesto frente a su blanco ⁸⁵.

2.29 Acoplamiento molecular

La técnica de acoplamiento molecular o *docking* es fundamental en la predicción de interacciones ligando-receptor, mediante modelos computacionales para simular cómo un ligando (generalmente un fármaco o sustrato) se orienta al unirse con su receptor (enzima o proteína objetivo). Esta técnica permite evaluar la conformación óptima y la energía de enlace del complejo resultante. El *docking* forma parte de los métodos basados en la estructura, lo que significa que para aplicarla es necesario contar con datos estructurales, tanto del ligando como del receptor. ⁸⁶

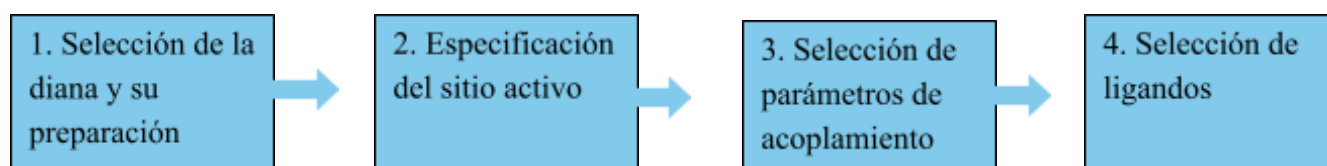
El proceso de acoplamiento molecular consta de dos componentes:

1. **Método de muestreo:** este componente estructural simula las diferentes conformaciones o poses que puede adoptar el complejo ligando-receptor. Es un paso crucial, ya que intenta cubrir la mayor diversidad posible de orientaciones y configuraciones para encontrar la más estable o efectiva en términos de unión. ⁸⁷

2. **Función de puntuación (*scoring*):** este componente energético se encarga de evaluar matemáticamente la energía de cada una de las posibles conformaciones del complejo ligando-receptor. A partir de estas evaluaciones se selecciona la conformación que muestra la menor energía libre de unión, lo que sugiere la mayor estabilidad y afinidad del complejo formado.⁸⁷

Antes de realizar una simulación de acoplamiento molecular (*docking*) entre un ligando y una proteína, es fundamental asegurarse de que ambas moléculas estén adecuadamente preparadas. Esto incluye la correcta definición de parámetros estructurales y energéticos, lo que garantiza resultados confiables y precisos en la simulación. A continuación, se detallan los pasos en este proceso:

Figura 10. Pasos para la realización de una simulación de acoplamiento molecular



Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Aspectos a considerar en el desarrollo del proceso del acoplamiento molecular

Aspectos del acoplamiento molecular	Descripción
Algoritmos de búsqueda	Estos algoritmos son responsables de explorar diferentes configuraciones de la molécula del ligando dentro del sitio activo, así se evalúan diferentes posiciones y conformaciones para identificar aquellas con mejor potencial de unión.
Funciones de puntuación	La función de puntuación evalúa la estabilidad de cada configuración generada por el algoritmo de búsqueda, y

	determina cuál es la más estable en términos energéticos. Las configuraciones con la menor energía son aquellas que generalmente se asocian con una mayor probabilidad de interacción eficaz entre ligando y receptor.
Grid	Red de puntos que delimita el sitio activo para la interacción entre la proteína y el ligando. Facilita la ubicación de las coordenadas tridimensionales de las moléculas, y establece posiciones precisas para cada átomo del ligando y el receptor.

Fuente: información recolectada de la referencia ⁸⁸.

2.30 Relaciones estructura-actividad

Cuando no se conoce la estructura del receptor se utilizan métodos basados en el ligando, los cuales dependen de la información disponible para estructuras químicas con actividad biológica conocida. Métodos comunes son estudios SAR (cualitativos) y QSAR (cuantitativos).

2.31 Método QSAR

El método QSAR (*Quantitative Structure – Activity Relationships*) se define como una ecuación matemática que correlaciona la actividad biológica de una molécula con sus descriptores moleculares o propiedades fisicoquímicas. Este enfoque facilita la creación de un modelo teórico para el desarrollo de nuevos medicamentos, lo que elimina la necesidad del enfoque tradicional de ensayo y error en la síntesis orgánica. Su principal ventaja radica en que permite una selección de candidatos a fármacos de manera más económica y rápida, ya que, al ser una metodología virtual, reduce considerablemente la necesidad de infraestructura, personal de laboratorio y materiales. ⁸⁸

Los descriptores QSAR son propiedades fisicoquímicas que se calculan mediante métodos computacionales, los cuales reflejan la forma de cada molécula. Estos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del modelo, ya que representan de manera cuantitativa la información química codificada. No solo contribuyen a la deducción de una

correlación matemática entre la estructura química y la respuesta deseada, sino también a la identificación de procesos bioquímicos. La identificación de estos descriptores moleculares permite descubrir las causas moleculares que generan efectos adversos en psicofármacos y hormonas, lo que proporciona una herramienta predictiva valiosa para la innovación en farmacología. Estos avances impulsan a las industrias farmacéuticas a crear, modificar y mejorar fármacos.⁸⁸

Tales modelos se vuelven vitales a la hora de predecir el valor de la propiedad de una sustancia, si ésta es desconocida, por resultar difícil de adquirir, sea por su inestabilidad química, su toxicidad respecto de la salud humana, su costo económico, etc. Así también la teoría ha sido ampliamente utilizada para el diseño y optimización de compuestos tipo-droga, y hasta fue fructíferamente empleada para inferir resultados sobre los mecanismos de reacción de compuestos orgánicos.⁸⁹

Con el fin de establecer un modelo de cuantificación apropiado, un requisito indispensable es disponer de un conjunto de moléculas para las cuales se conocen perfectamente los valores experimentales de la propiedad estudiada. El proceso de construcción implica dos etapas principales:

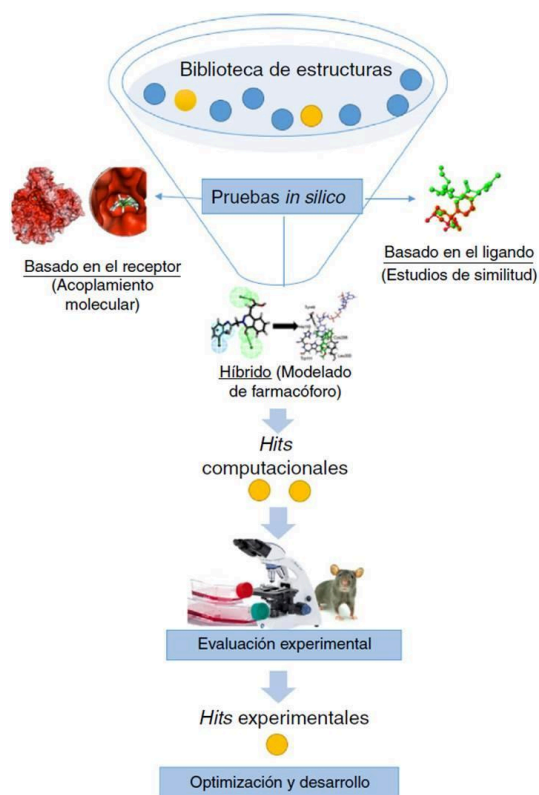
- La calibración establece con exactitud la correspondencia entre la estructura y la propiedad analizada a través de la creación del modelo y determinación de los parámetros ajustables de los que depende. La función matemática (lineal o no-lineal) que cuantifica la relación estructura-propiedad se elige de forma arbitraria y la simplificación del modelo matemático dependerá de aquella expresión que determine las mejores predicciones.⁸⁹
- La validación certifica la veracidad del modelo obtenido, es decir, verifica si posee o no un poder predictivo sobre moléculas no contempladas en el ajuste del modelo, y que también deben poseer información conocida de la propiedad experimental.⁸⁹

2.32 Cribado virtual

El cribado virtual es un método computacional utilizado para filtrar moléculas y seleccionar posibles candidatos, conocidos como *hits* computacionales, que serán evaluados experimentalmente. Este enfoque permite reducir significativamente el número de ensayos

biológicos necesarios, aunque las predicciones deben ser validadas mediante experimentos adicionales.²

Figura 11. Representación esquemática del proceso de cribado virtual



Fuente: información tomada de la referencia².

Existen diferentes tipos de filtros para realizar el cribado virtual, cuya selección depende de la información disponible. Por ejemplo, si se conoce la estructura tridimensional del receptor, se emplea un cribado basado en la estructura, como el *docking* molecular. Si únicamente se dispone de información sobre los compuestos activos, pero no del receptor, el cribado se basa en el ligando mediante similitud molecular. En casos donde se conoce tanto la estructura del receptor como la de los compuestos activos, se pueden combinar estrategias, incorporar descriptores moleculares, propiedades farmacocinéticas y otros parámetros para optimizar la búsqueda. En definitiva, las técnicas de cribado virtual se adaptan según la complejidad del sistema y los datos disponibles.²

2.33 Indicadores de acople molecular

2.33.1 Energía libre de Gibbs (ΔG)

La energía libre de Gibbs (ΔG) es un parámetro en los procesos biológicos, ya que mide la magnitud y describe la probabilidad de ocurrencia de una interacción molecular. Un ΔG negativo indica que la unión entre una molécula y su objetivo ocurre de manera espontánea, mientras que un ΔG positivo sugiere que la interacción requiere energía adicional para suceder. Además, interacciones más dirigidas y específicas suelen ser menos favorecidas entrópicamente.⁹⁰ Este parámetro también refleja los cambios estructurales que pueden ocurrir tanto en la molécula como en la enzima durante el proceso de unión, lo que permite identificar las contribuciones energéticas específicas de los grupos funcionales implicados en la interacción global.⁹¹

2.33.2 Distancia de enlace

La distancia de enlace se define como la longitud promedio entre los núcleos de dos átomos enlazados mediante fuerzas intra o intermoleculares. Existe una relación inversa entre la distancia y la fuerza del enlace: a menor distancia, mayor será la fuerza del enlace. Estos valores experimentales son esenciales para comprender la estabilidad y la naturaleza de las interacciones moleculares.⁹⁰

2.33.3 Residuos involucrados

Las moléculas activas o sustratos se unen específicamente a los sitios activos de las enzimas mediante interacciones con residuos de aminoácidos. Estas interacciones pueden ser hidrofóbicas, electrostáticas o puentes de hidrógeno, las cuales generan cambios conformacionales en la enzima, que contribuyen al efecto final del proceso.⁹⁰

CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO

Marco metodológico

Este capítulo describe el enfoque metodológico empleado en la investigación, donde se detalla la metodología específica para realizar las simulaciones *in silico*, para investigar la eficacia de la curcumina en el tratamiento del Alzheimer.

El estudio *in silico* combina métodos computacionales avanzados para evaluar la actividad inhibitoria de la curcumina y sus análogos frente a la AChE, para el tratamiento de la EA. La comparación con un fármaco de referencia y la identificación del farmacóforo proporcionarán información importante sobre el potencial terapéutico de estos compuestos, para así ayudar al desarrollo de nuevas estrategias para la predicción de la actividad biológica de análogos de la curcumina para el tratamiento de la EA.

Se trata de un estudio experimental, donde se realizarán simulaciones *in silico* para evaluar la interacción de la curcumina con las proteínas involucradas en la enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con la investigación realizada, esta se basa en la búsqueda de referencias en diversas plataformas tecnológicas, como lo son buscadores tipo bases de datos académicos, como: Scielo, Nature, Pubmed, Biology, Google Académico, entre otras más importantes. Todas las búsquedas se realizaron bajo el criterio de la enfermedad de Alzheimer y tratamientos de esta enfermedad, como análogos de curcumina en comparación con rivastigmina.

Dentro de los criterios de inclusión, se tomaron como base artículos científicos con un rango de antigüedad no mayor de 10 años, con la excepción de aquellos que mostraron dar información histórica o conceptos generales avanzados al inicio de las experimentaciones. La investigación se divide en diversos conceptos, siempre teniendo una idea clara sobre el tema, para comprender esta investigación. Primero, una descripción detallada sobre la enfermedad de Alzheimer y, posterior, la utilización de análogos de curcumina como tratamiento y, para finalizar, el análisis de un modelado *in silico* basado en la relación estructura - actividad.

3.1 Diseño de investigación

Como enfoque de esta investigación, se trabajó un marco de tipo cuantitativo, específicamente un estudio *in silico*, que utiliza simulaciones computacionales para analizar las interacciones moleculares entre la curcumina y proteínas clave relacionadas con el Alzheimer. Los estudios *in silico* se consideran una metodología cuantitativa, ya que permiten el análisis de datos y la modelización matemática para predecir interacciones biológicas.

Hernández (2014) menciona que: “El enfoque cuantitativo se caracteriza por la formalización del problema, la recolección y análisis de datos, la delimitación del problema y la necesidad de una comunicación precisa. Estos estudios generalmente derivan de una revisión exhaustiva de la literatura y se enfocan en describir tendencias, evaluar variaciones, identificar diferencias, medir resultados, probar teorías y realizar comparaciones. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014) Sus tipos de alcances son la correlacional, ya que busca asociar las estructuras moleculares con la actividad biológica y predecir estas relaciones. También incluye componentes descriptivos y explicativos debido a la identificación y análisis de características estructurales y la determinación de las causas de la actividad biológica.”

Las simulaciones se llevarán a cabo mediante programas de modelado molecular como AutoDock Vina, para las simulaciones de acoplamiento molecular; AutoDockTools, para la preparación y análisis de ligandos; Marvin Sketch, para la visualización de estructuras químicas; y Discovery Studio, para la visualización y análisis de las interacciones moleculares.

3.2 Variables del estudio

En este estudio, la curcumina y sus análogos se consideran variables independientes, ya que son los compuestos que están investigando, y sus propiedades se evaluaron *in silico*, para determinar su potencial terapéutico. Las variables dependientes son aquellas que se miden o se ven afectadas por las variables independientes.

Tabla 10. Variables del estudio

Objetivo Específico	Variable	Definición	Indicador	Instrumento
<p>Identificar las características estructurales y propiedades físico-químicas de análogos de la curcumina para establecer QSAR entre la estructura molecular y la actividad biológica <i>in vitro</i>.</p>	<p>Características estructurales</p>	<p>Las características estructurales son aquellas propiedades de la materia que describen la disposición y organización de sus átomos, moléculas o componentes en el espacio. Estas características determinan, en gran medida, las propiedades físicas y químicas de la materia.</p>	<p>Se utilizarán los criterios de Lipinski y Veber.</p>	<p>Biblioteca virtual Marvin Sketch</p>
	<p>Propiedades físicoquímicas</p>	<p>Las propiedades físicoquímicas son aquellas características de la materia que describen cómo una sustancia se comporta tanto en términos físicos como químicos. Se pueden observar sin alterar la composición</p>	<p>Se utilizará los criterios de Lipinski y Veber. Así como donantes de hidrógeno, aceptores de hidrógeno, masa molecular (g/mol), coeficiente de reparto (logP) de los análogos de los</p>	<p>Biblioteca virtual Pubchem, Marvin Sketch</p>

		química de la sustancia, como las propiedades químicas que se manifiestan en los cambios químicos que experimenta la sustancia.	curcuminoides y fármaco de control.	
Predecir las relaciones moleculares de los análogos de la curcumina con AChE en la enfermedad de Alzheimer, comparándolas con las de un fármaco de control (rivastigmina), para la selección de compuestos con potencial terapéutico.	Relaciones moleculares	Las relaciones moleculares se refieren a las interacciones que se establecen entre las moléculas, ya sea entre sus átomos o grupos de átomos. Estas interacciones pueden ser de atracción o repulsión, y determinan en gran medida las propiedades físicas y químicas de la materia.	Energía de unión con la diana (ΔG) (Kcal/mol).	Software utilizado para realizar <i>docking</i> , el cual permite identificar el mejor acoplamiento entre la diana y el ligando, mediante la evaluación de la actividad a través de la energía libre (ΔG). SwissDock con AutoDockvina
Proponer las características ideales que debería contener un farmacóforo, en función de interactuar con la	Características del farmacóforo	El concepto de farmacóforo fue introducido por primera vez por Paul Ehrlich en 1909, quien lo definió como la "parte receptora	Energía de unión con la diana (ΔG) Grupos funcionales	Marvin Sketch PubChem, Chimera, Discovery Studio

AChE.		<p>específica" de una molécula de fármaco.</p> <p>Parte de la estructura molecular de un fármaco, que es esencial para su interacción con su diana biológica y, por lo tanto, para su actividad farmacológica.</p>		
	Interacción con AChE	<p>La interacción con AChE (acetilcolinesterasa) se refiere a la unión y posterior degradación de la acetilcolina (ACh) por esta enzima. La ACh es un neurotransmisor esencial para el funcionamiento del sistema nervioso, y la AChE regula su actividad al eliminarla de la sinapsis una vez que ha transmitido su señal.</p>	Cambio en E libre de Gibbs ΔG Kcal/mol	<p>Software Swissdock co AutodockVina Discovery Studio</p>

Fuente: elaboración propia.

3.3 Población y muestra

En estudios *in silico*, la muestra se refiere a las moléculas y estructuras proteicas seleccionadas para las simulaciones. Para este estudio, se utilizarán las estructuras cristalinas de las proteínas β -amiloide y Tau obtenidas de la *Protein Data Bank* (PDB).

3.4 Instrumentos de recolección de datos

Los programas utilizados para las simulaciones y análisis son:

- **Protein Data Bank:**

Fue creado como el primer recurso digital abierto en biología y medicina, ofreciendo acceso a datos de estructuras 3D de macromoléculas biológicas (proteínas, ADN y ARN) a través de un portal y archivo descargable. Su objetivo es facilitar el acceso abierto al conocimiento sobre la estructura, función y evolución de estas moléculas, apoyando avances en biología, biomedicina y biotecnología. El RCSB PDB recibe financiamiento de la *National Science Foundation*, el Departamento de Energía de EE. UU., y varios institutos de salud de los NIH.

- **PubChem:**

Es una base de datos química abierta de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) que ofrece información detallada sobre estructuras químicas, identificadores, propiedades químicas y físicas, actividades biológicas, patentes, datos de salud y seguridad, así como información sobre toxicidad, entre otros.

- **Swissdock:**

Es una herramienta computacional de *docking* molecular que permite predecir las interacciones entre una proteína diana y posibles ligandos, evalúa la afinidad de unión entre ellos. Utilizada ampliamente en estudios de diseño de fármacos, SwissDock emplea algoritmos avanzados para explorar configuraciones óptimas de acoplamiento, lo cual ayuda a identificar compuestos potencialmente activos. En este estudio, SwissDock facilita el análisis de las interacciones entre los análogos de curcumina y la acetilcolinesterasa (AChE).

- **AutoDock Vina:**

Para las simulaciones de acoplamiento molecular.

- **Marvin Sketch:**

Para visualizar estructuras químicas de moléculas, calcular propiedades fisicoquímicas. Es un programa computacional que permite editar estructuras químicas y convertirlas en visualizaciones 3D para crear modelos moleculares. Forma parte de Marvin Suite, un software comercial de ChemAxon, y se utiliza para modificar estructuralmente la molécula de psilocibina y generar análogos.

- **Discovery Studio:**

Es una herramienta esencial en el proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos. Ayuda al modelado molecular y simulación que permite la visualización y el análisis detallado de interacciones moleculares. Este software ofrece herramientas avanzadas para realizar *docking*, modelado de proteínas y estudios de interacción entre ligandos y dianas biológicas. En este estudio, Discovery Studio se utiliza para analizar las interacciones tridimensionales entre los análogos de curcumina y la acetilcolinesterasa (AChE), ayuda a identificar sitios de unión específicos y características estructurales.

- **EasyQSAR:**

Es una herramienta computacional que facilita la construcción de modelos QSAR (relación estructura-actividad) para predecir la actividad biológica de compuestos en función de sus características estructurales. En este estudio, EasyQSAR se empleará para analizar análogos de la curcumina y estimar su potencial inhibidor sobre la acetilcolinesterasa (AChE).

- **UCSF Chimera:**

El programa Chimera permite la visualización tridimensional de estructuras moleculares y el modelado de secuencias basado en estructuras conocidas, y genera modelos detallados que incluyen todos los átomos no son hidrógeno. También

facilita el análisis de interacciones entre un ligando y una diana, muestra los aminoácidos y fuerzas involucradas en la unión.

Tabla 11. Software y herramientas utilizadas

Software / Herramienta	Versión	Propósito	Fuente/Proveedor
Marvin Sketch	23.3.0	QSAR, <i>Docking</i>	ChemAxon
EasyQSAR	1.0	QSAR	Kuntal Kumar Bhusan
SwissDock con AutodockVina	2.0	QSAR, <i>Docking</i>	ChemAxon
UCSF Chimera	1.18	<i>Docking</i> , farmacóforo	UCSF
Discovery Studio	24.1	Identificación farmacóforo	Dassault Systèmes

3.5 Procedimientos

El procedimiento para llevar a cabo este estudio *in silico* incluye varias etapas críticas:

1. Recolección de datos

- Estructura de la curcumina y análogos: descargar las estructuras de la curcumina y sus posibles análogos (demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, tetrahydrocurcumina, ciclocurcumina y di-O-metildemetoxicurcumina) en formato PDB que sea compatible con las herramientas a utilizar.
- Estructura de los carbamatos: descargar las estructuras de cada uno de los carbamatos, como rivastigmina, neostigmina, fisostigmina y piridostigmina.
- Propiedades físicoquímicas: utiliza PubChem y Marvin Sketch para obtener propiedades físicoquímicas clave de los curcuminoides y los carbamatos, como: masa molar, logP, número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, número de enlaces rotables, área superficial polar.
- Datos experimentales: obtener datos de actividad inhibitoria (IC50) de la curcumina y algunos análogos sobre AChE de la literatura o bases de datos públicas, como

Protein Data Bank o PubChem. Además, se considera la rivastigmina como fármaco de control.

2. Preparación de los datos para el modelo QSAR

- Recopilar los descriptores moleculares y las energías de unión obtenidas de la revisión bibliográfica.
- Crear un conjunto de datos con estos descriptores y los valores de actividad inhibitoria.

3. Construcción del modelo QSAR

- Selección de datos de entrenamiento: se configuró el número de datos de entrenamiento, que corresponde a 4 datos, relativo a los valores de IC50 de los carbamatos seleccionados (rivastigmina, neostigmina, fisostigmina y piridostigmina).

Se definieron 3 descriptores moleculares como variables independientes para el modelo: P, masa molar y número de enlaces rotables.

- Preparación de archivos de entrada

Se creó un archivo en formato Excel con los valores de actividad biológica (IC50) de los carbamatos, el cual fue ingresado en la aplicación como la variable dependiente, la cual es la actividad.

Se generó un archivo en formato Excel con los valores de los descriptores seleccionados para los mismos carbamatos, el cual fue cargado como datos complementarios para el modelo.

Se verificó cuidadosamente que los datos ingresados fueran correctos y consistentes antes de proceder con el análisis.

- Generación de la ecuación QSAR

Una vez ingresados los datos, la aplicación generó la ecuación del modelo QSAR, que fue revisada para garantizar su precisión y coherencia. Este paso incluyó la

validación de la relación entre los descriptores seleccionados y la actividad inhibitoria de los carbamatos.

- Predicción de actividad para los curcuminoides

Se utilizó la opción de predicción en EasyQSAR para calcular los valores de IC50 de los curcuminoides.

Para ello, se creó un archivo en formato Excel con los valores de los descriptores moleculares de los curcuminoides (P, masa molar y enlaces rotables), el cual fue ingresado en la aplicación. La herramienta predijo los valores de actividad biológica (IC50) basándose en el modelo generado previamente.

4. Simulaciones de *docking* molecular

El análisis de *docking* molecular se llevó a cabo para evaluar la interacción entre la acetilcolinesterasa (AChE) y varios análogos de curcumina, además de la rivastigmina como fármaco de control. Se siguió un procedimiento, en el cual se inició con la preparación de la proteína, la definición del sitio activo y se finalizó con el análisis de interacciones en Discovery Studio, lo cual permitió obtener una comprensión completa de la afinidad de unión de los ligandos.

- Preparación de la proteína:

La preparación inicial de la proteína se realizó mediante la obtención de la estructura tridimensional (3D) de la AChE humana, del software PubChem, con el código 1GQR, que corresponde a la forma específica de la enzima involucrada en la enfermedad de Alzheimer. Durante este proceso, se eliminaron las moléculas de agua y los ligandos no deseados presentes en la estructura original, para evitar interacciones no representativas durante el *docking*. Finalmente, se llevó a cabo una minimización de energía para mejorar la estabilidad conformacional de la proteína, reducir la tensión estructural y asegurar una base más precisa para la interacción con los ligandos.

- Definición del sitio activo:

Se identificaron los aminoácidos esenciales del sitio activo de la AChE, lo cual se logró evidenciar mediante un artículo científico. Se definió el sitio activo de la enzima, donde destacan GLU327, HIS440 y SER200, que desempeñan un papel importante en la catálisis mediante hidrólisis de la acetilcolina. Para enfocar el *docking* molecular en esta región de actividad enzimática, se estableció una caja de búsqueda centrada en estas coordenadas, para permitir que el análisis se concentrara en las interacciones más relevantes entre la enzima y los ligandos durante el acoplamiento.

- Configuración del *docking* molecular en SwissDock

El análisis de *docking* molecular se llevó a cabo por medio del software SwissDock, que permite la ejecución de acoplamientos moleculares mediante la integración con AutoDock Vina. A continuación, se describen los pasos realizados para llevar a cabo el proceso de acoplamiento:

- Una vez dentro de la plataforma SwissDock, se procedió a seleccionar la opción de *docking* con AutoDock Vina, configurando así el entorno para el análisis de acoplamiento molecular.
- En la sección denominada "presentar un ligando", se cargó uno de los análogos de curcumina en formato MOL2, previamente preparado. Este procedimiento se repitió para cada uno de los curcuminoides, así como para la rivastigmina, utilizada como fármaco de control.
- En la opción "presentar objetivo", se seleccionó la proteína AChE con código 1GQR en formato PDB, que representa la estructura optimizada de la acetilcolinesterasa.
- El espacio de búsqueda se configuró con coordenadas específicas $x=10$, $y=65$, $z=61$, con el fin de centrar el análisis en el sitio activo de la enzima, para asegurar que el acoplamiento se concentrara en la región de mayor relevancia catalítica.

- Antes de iniciar el proceso de acoplamiento, se verificó la correcta configuración de los parámetros predeterminados, lo cual garantizó la precisión y consistencia del análisis.
 - Finalmente, se seleccionó la opción para iniciar el proceso de acoplamiento molecular. SwissDock generó varias poses para cada ligando, las cuales se eligieron de acuerdo con la energía de afinidad y su sitio activo, para permitir una evaluación de la estabilidad del complejo ligando-proteína y la posible eficacia inhibidora de cada compuesto.
- **Análisis de interacciones en Discovery Studio**

Tras completar el análisis de *docking* molecular en SwissDock, se siguió el siguiente procedimiento para evaluar las interacciones ligando-proteína mediante Discovery Studio:

- Los resultados obtenidos de SwissDock fueron exportados en un archivo ZIP. Se descomprimió este archivo para acceder a los datos generados, que incluían las poses de los ligandos en el sitio activo de la AChE.
- Se utilizó Discovery Studio y se seleccionó la opción de cargar archivos desde la carpeta extraída. Primero, se cargó la estructura de la proteína 1GQR, que corresponde a la acetilcolinesterasa, en la cual ya la proteína está preparada.

La proteína se definió como el receptor en la aplicación. Luego, se cargaron los ligandos de manera individual, para cada uno de los análogos de curcumina y para la rivastigmina, ya que este último se utilizó como fármaco de control.

- Una vez definidos el receptor y los ligandos, se procedió a seleccionar la opción de interacción de ligandos en el menú principal de Discovery Studio, esta opción permite visualizar de forma detallada las interacciones entre los ligandos y los aminoácidos del sitio activo de la AChE.

- En la ventana de visualización, se observaron diferentes tipos de interacciones moleculares. Se toman en cuenta las interacciones del sitio activo de la AChE, específicamente GLU327, HIS440 y SER200, ya que son importantes para la actividad de la enzima.
- La visualización detallada de estas interacciones permitió confirmar la estabilidad de las poses generadas por SwissDock. La evaluación de estas interacciones proporcionó una base sólida para interpretar el potencial inhibidor de los análogos de curcumina en comparación con la rivastigmina, tomando en cuenta la energía de afinidad obtenida en el *docking* molecular.

5. Propuesta del farmacóforo:

Los archivos resultantes del *docking* molecular (en formato PDB), obtenidos de SwissDock, se cargaron en Discovery Studio.

Se visualizó la interacción tridimensional entre los curcuminoides, la rivastigmina (fármaco de control) y la AChE (diana molecular).

- Identificación de interacciones clave:

En Discovery Studio, se identificaron los aminoácidos esenciales del sitio activo (GLU327, HIS440 y SER200) que interactuaban con los anillos aromáticos de los curcuminoides y la rivastigmina.

Se seleccionaron aquellas interacciones consistentes en todos los compuestos, centrando el análisis en los grupos funcionales que presentaron un papel recurrente.

Selección de Grupos Funcionales

- Identificación de anillos aromáticos:

Se utilizó la función Pharmacophore Features para resaltar las características estructurales clave de los compuestos, como los anillos aromáticos.

- Los dos anillos aromáticos comunes a los curcuminoides fueron seleccionados como elementos críticos para el modelo farmacofórico.

- **Medición de distancias:**
Se seleccionaron los anillos aromáticos en la interfaz 3D de Discovery Studio.
Con la herramienta Measure Distance, se midió la distancia entre los centros geométricos de ambos anillos aromáticos.
Estas distancias se registraron para definir parámetros estructurales que deberán mantenerse en el modelo farmacofórico.
- **Construcción del Farmacóforo**
En la sección Pharmacophore Modeling, se definieron los dos anillos aromáticos como características esenciales del modelo.
Se estableció la distancia medida entre los anillos como un parámetro geométrico obligatorio.
El modelo farmacofórico preliminar se guardó en formato compatible para futuras validaciones.

3.6 Métodos de análisis de datos

Los datos obtenidos se analizarán de manera cuantitativa, se evaluarán las energías de acoplamiento y las interacciones moleculares para determinar la efectividad de la curcumina en la inhibición de la acetilcolinesterasa.

CAPÍTULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS

Análisis de resultados

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos de un estudio *in silico*, cuyo objetivo principal fue analizar la relación estructura-actividad (QSAR) como estrategia para predecir la actividad biológica de análogos de la curcumina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Este análisis incluyó la identificación de características estructurales y propiedades fisicoquímicas de análogos de la curcumina, así como de medicamentos derivados de carbamatos. Los datos moleculares necesarios para el desarrollo del modelo QSAR se obtuvieron de la plataforma PubChem y fueron validados mediante el programa Marvin Sketch para asegurar que fueran válidos. Estos datos permitieron establecer un modelo QSAR que relaciona las propiedades moleculares de los compuestos con su actividad biológica *in vitro*.

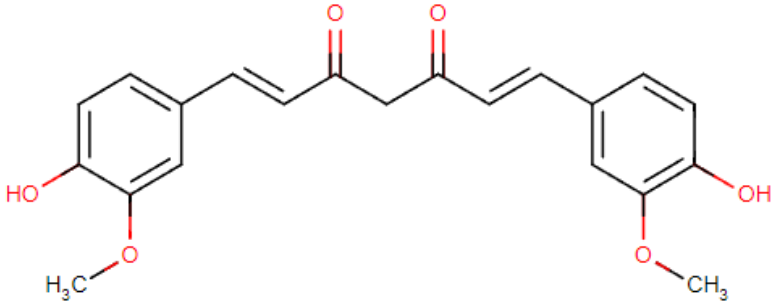
El estudio también incluyó una predicción de las interacciones moleculares de los análogos de la curcumina con la enzima acetilcolinesterasa (AChE), un blanco terapéutico clave en la enfermedad de Alzheimer. Para esto, se emplearon técnicas de acoplamiento molecular (*docking*) mediante la aplicación SwissDock. Los resultados se compararon con el fármaco de control, la rivastigmina, un inhibidor de la AChE derivado de los carbamatos. Esta comparación permitió identificar compuestos con un potencial terapéutico prometedor, basados en su afinidad por AChE.

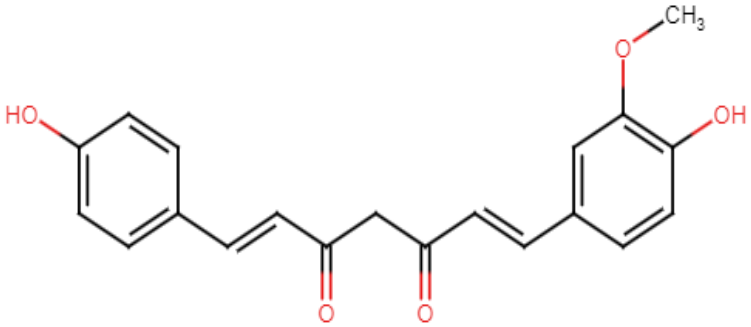
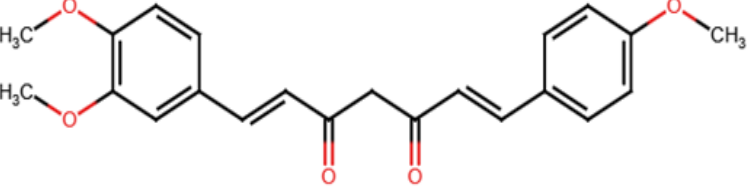
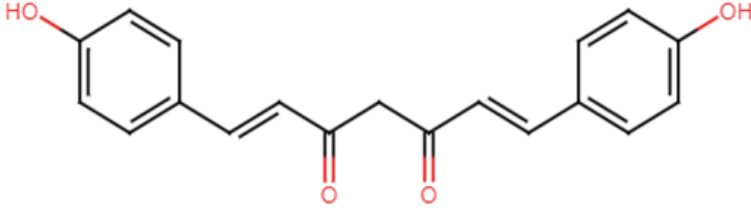
Finalmente, se procedió a determinar las características ideales de un farmacóforo, es decir, los grupos funcionales necesarios para la interacción óptima con la AChE, a partir del análisis de las interacciones de los análogos de curcumina y de la rivastigmina. Esto permitió proponer un perfil estructural ideal para futuros estudios de diseño de fármacos orientados al tratamiento de Alzheimer.

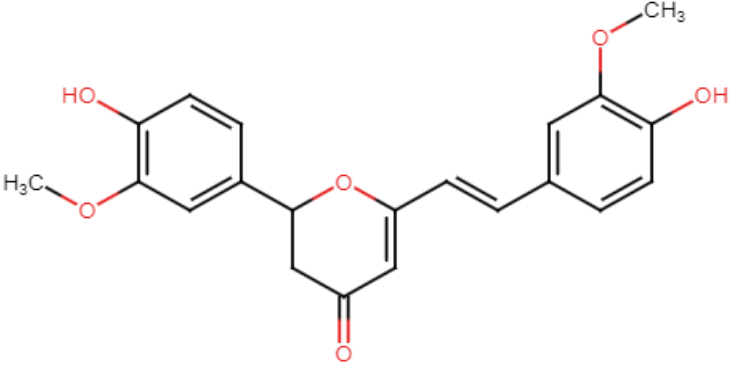
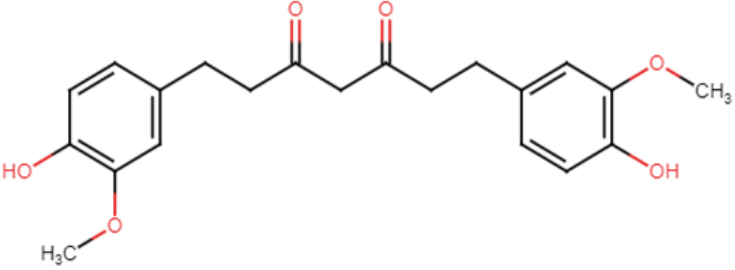
Se recopilaron 6 análogos estructurales de la curcumina a través de bases de datos como PubChem, por medio del programa Marvin Sketch, para visualizar las moléculas y verificar los datos proporcionados. No se realizaron modificaciones en la estructura de los análogos, sino que se seleccionaron aquellos con las mejores características fisicoquímicas que indicaran una posible interacción óptima con la enzima acetilcolinesterasa (AChE). Entre los compuestos seleccionados se encuentran la curcumina y otros derivados, los cuales fueron evaluados en términos de propiedades como logP, área polar superficial, y número de enlaces rotables. Estas características se consideran determinantes para predecir la afinidad y la capacidad de interacción con AChE, lo que posiciona a estos análogos como candidatos prometedores para futuros estudios terapéuticos.

Para comprender mejor las propiedades estructurales y su relación con la actividad inhibidora de la AChE, se elaboró un cuadro que presenta las imágenes de cada uno de los análogos de curcumina seleccionados, así como los cuatro carbamatos (rivastigmina, neostigmina, fisostigmina y piridostigmina).

Tabla 12. Representación estructural química en 2D de la curcumina y sus análogos

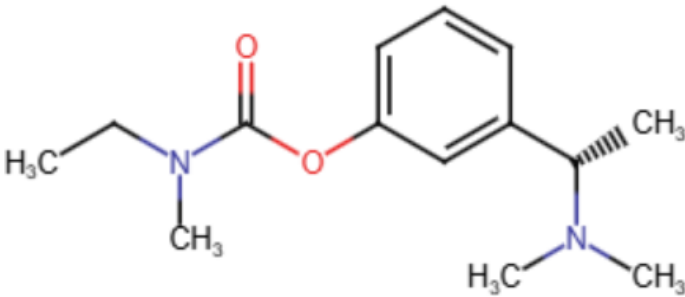
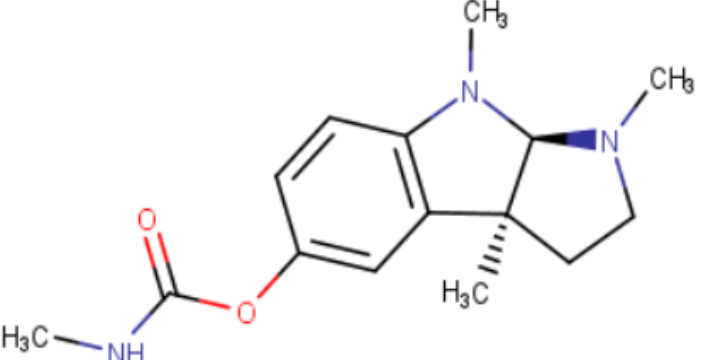
Nombre	Estructura
Curcumina	

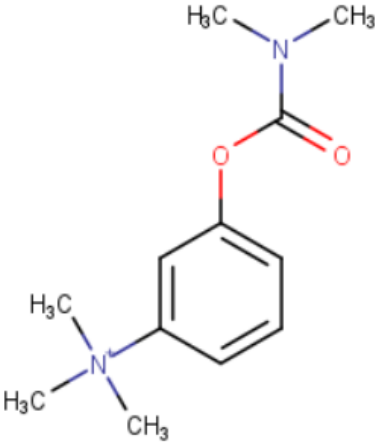
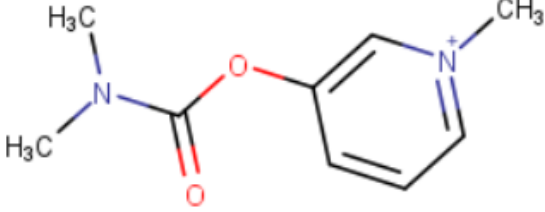
Demetoxicurcumina	 <p>The chemical structure of Demetoxicurcumina is a bis-phenol derivative. It features a central 1,5-dicarbonyl chain (a 1,5-diketone) with two trans-alkene groups attached to the carbonyl carbons. Each alkene is connected to a benzene ring. The left benzene ring has a hydroxyl group (HO) at the para position. The right benzene ring has a hydroxyl group (OH) at the para position and a methoxy group (O-CH₃) at the ortho position.</p>
Di-O-metildemetoxicurcumina	 <p>The chemical structure of Di-O-metildemetoxicurcumina is a bis-methoxy derivative. It features a central 1,5-dicarbonyl chain with two trans-alkene groups attached to the carbonyl carbons. Each alkene is connected to a benzene ring. The left benzene ring has two methoxy groups (H₃C-O) at the ortho and meta positions. The right benzene ring has a methoxy group (O-CH₃) at the para position.</p>
Bisdemetoxicurcumina	 <p>The chemical structure of Bisdemetoxicurcumina is a bis-phenol derivative. It features a central 1,5-dicarbonyl chain with two trans-alkene groups attached to the carbonyl carbons. Each alkene is connected to a benzene ring. Both benzene rings have a hydroxyl group (HO) at the para position.</p>

Ciclocurcumina	 <p>The chemical structure of Cyclocurcumin features a central six-membered ring containing an oxygen atom and a carbonyl group. This ring is substituted with two 3,4-dimethoxyphenyl groups and a 1,3-bis(4-hydroxyphenyl)prop-1-en-2-ylidene group.</p>
Tetrahydrocurcumina	 <p>The chemical structure of Tetrahydrocurcumin consists of a central 1,3-diketone chain (1,5-dicarbonyl) with two propyl chains extending from the central carbonyl carbons. Each propyl chain is attached to a 3,4-dimethoxyphenyl ring.</p>

Fuente: elaboración propia.

Tabla 13. Representación estructural química en 2D de los fármacos derivados de los carbamatos

Nombre	Estructuras
Rivastigmina	 <p>The structure of Rivastigmina is a carbamate derivative. It features a central benzene ring. On the left side of the ring, there is a carbamate group: a carbonyl group (C=O) is bonded to an oxygen atom, which is further bonded to a nitrogen atom. This nitrogen atom is substituted with a methyl group (CH₃) and an ethyl group (H₃C-CH₂-). On the right side of the benzene ring, there is a chiral center (a carbon atom) bonded to a methyl group (CH₃) shown with a wedge bond, and a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) shown with a dashed bond.</p>
Fisostigmina	 <p>The structure of Fisostigmina is a carbamate derivative of a tropane alkaloid. It consists of a tropane bicyclic core (8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane). The tropane ring is substituted with a methyl group (CH₃) and a carbamate group (-NH-C(=O)-O-). The carbamate group is further substituted with a methyl group (H₃C-). The tropane ring also has a methyl group (CH₃) attached to the bridgehead carbon, shown with a dashed bond.</p>

Neostigmina	
Piridostigmina	

Fuente: elaboración propia.

La curcumina es el principal compuesto bioactivo de la cúrcuma (*Cúrcuma longa*) y presenta una estructura única con tres entidades químicas clave: dos sistemas de anillos aromáticos que contienen grupos fenólicos o-metoxi, conectados por un enlace de siete carbonos que incluye una fracción β -dicetona α , β -insaturada. Esta configuración permite que la curcumina actúe como donador y aceptor de electrones, y facilita enlaces de hidrógeno y otras interacciones no covalentes que son críticas para su capacidad de unión a la AChE y su potencial como inhibidor. Estas propiedades también han sido vinculadas a su efecto antioxidante y neuroprotector, lo que sugiere una posible utilidad en terapias para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.⁹²

La demetoxicurcumina es un análogo de la curcumina en el que uno de los grupos o-metoxi (-OCH₃) de los anillos aromáticos ha sido eliminado, lo que simplifica su estructura en comparación con la curcumina. Esto significa que, en lugar de los dos sistemas de anillos aromáticos con grupos o-metoxi, la demetoxicurcumina presenta un solo grupo metoxi y conserva los grupos fenólicos en ambos anillos. La diometildemetoxicurcumina es otro derivado de la curcumina, en donde ambos grupos metoxilo han sido sustituidos por grupos metilo (-CH₃). Este cambio hace que el compuesto pierda los efectos del grupo o-metoxi, y reduce la polaridad y la capacidad de formar enlaces de hidrógeno, lo cual podría alterar su afinidad de unión a AChE.

La bisdemetoxicurcumina, por otro lado, carece completamente de grupos metoxi en ambos anillos aromáticos, lo cual la hace aún menos lipofílica en comparación con la curcumina y la demetoxicurcumina. Al igual que los otros compuestos, conserva los grupos hidroxilo (-OH) en los anillos aromáticos, los cuales son importantes para la estabilización de la interacción con AChE mediante enlaces de hidrógeno. La ausencia de grupos metoxi podría reducir su afinidad de unión en comparación con la curcumina, ya que los grupos o-metoxi contribuyen a la capacidad de unión.⁹³

La ciclocurcumina se distingue por tener una estructura cíclica en su cadena central, en lugar de la cadena abierta β -dicetona α , β -insaturada que poseen los otros compuestos. Esta rigidez estructural puede influir en su interacción con la AChE, al modificar la geometría de la molécula, y limita la flexibilidad de adaptación al sitio activo de la enzima. Aun así, conserva grupos o-metoxi e hidroxilo, que contribuyen a la capacidad de formar enlaces de hidrógeno. La tetrahidrocurcumina es una versión reducida de la curcumina, en la que ambos enlaces dobles en la fracción β -dicetona α , β -insaturada han sido reducidos a enlaces simples, lo que resulta en una estructura completamente saturada en la cadena central. A pesar de esta reducción, la tetrahidrocurcumina sigue siendo una β -dicetona, conserva los dos grupos carbonilo (-C=O) en posiciones alternadas.

Al considerar una molécula o sus análogos como posibles candidatos para el desarrollo de fármacos, es importante analizar ciertos parámetros fisicoquímicos que influyen en su potencial terapéutico. Las conocidas reglas de Lipinski, que ayudan a evaluar si un compuesto es adecuado para su uso como fármaco. Estos criterios incluyen

que la molécula tenga una masa molecular inferior a 500 g/mol, un coeficiente de partición (logP) menor a 5, menos de cinco grupos capaces de donar enlaces de hidrógeno y menos de diez aceptores de enlaces de hidrógeno.⁹⁴ Los cuales se pueden observar en las siguientes tablas 14 y 15.

Tabla 14. Análisis de propiedades fisicoquímicas y criterios de Lipinski en análogos de curcumina

Descriptores	Curcumina	Demetoxi-curcumina	Di-O-metildemetoxi-curcumina	Bisdemetoxi-curcumina	Cyclo-curcumina	Tetrahidro-curcumina
Masa molar	368.38 g/mol	338.35 g/mol	366.41 g/mol	308.33 g/mol	368.38 g/mol	372.41 g/mol
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	C ₂₂ H ₂₂ O ₅	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	C ₂₁ H ₂₄ O ₆
logP	3.36	3.36	3.96	3.35	3.74	3.20
P	2290.87	2290.87	9120.11	2238.72	5495.41	1584.89
Área polar superficial	93.06 Å ²	83.83 Å ²	61.83 Å ²	74.60 Å ²	85.22 Å ²	93.06 Å ²
Número de donadores de puentes de hidrógeno	2	2	0	2	2	2

Número de aceptores de puentes de hidrógeno		6	5	5	4	6	6
Número de enlaces rotables		12	10	12	8	9	14
Filtro de Lipinski	P.M menor 500	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Menos de 5 donadores	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	logP debajo de 5	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Menos de 10 aceptores	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Cumple	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Smiles	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)/C=C/C(=O)CC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)OC)O</chem>	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)/C=C/C(=O)CC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)OC)O</chem>	<chem>COC1=CC=C(C=C1)/C=C/C(=O)CC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)OC)OC</chem>	<chem>C1=CC(=CC=C1/C=C/C(=O)CC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)O</chem>	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)/C=C/C2=C(C(=O)CC(O2)C3=CC(=C(C=C3)O)OC)O</chem>	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)CC(=O)CC(=O)CCC2=CC(=C(C=C2)O)OC)O</chem>
--------	--	--	--	---	--	---

Fuente: elaboración propia.

Tabla 15. Propiedades fisicoquímicas, IC50 y criterios del filtro de Lipinski para inhibidores de AChE basados en carbamatos

Descriptores	Rivastigmina	Fisostigmina	Neostigmina	Piridostigmina
Masa molar	250.34 g/mol	275.35 g/mol	223.29 g/mol	181.21 g/mol
Fórmula molecular	C14H22N2O2	C15H21N3O2	C12H19N2O2	C9H13N2O2
IC50	4.15	3.39	22.2	1010
logP	2.75	1.77	1.94	0.57
P	562.34	58.88	87.1	3.72

Área polar superficial	32.8 Å ²	44.8 Å ²	29.54 Å ²	33.4 Å ²
Número de donadores de puentes de hidrógeno	0	1	0	0
Número de aceptores de puentes de hidrógeno	3	4	3	2
Número de enlaces rotables	9	5	7	4
Filtro de Lipinski	P.M menor 500	Sí	Sí	Sí
	Menos de 5 donadores	Sí	Sí	Sí
	logP debajo de 5	Sí	Sí	Sí
	Menos de 10 aceptores	Sí	Sí	Sí
	Cumple	Sí	Sí	Sí
Smiles	CCN(C)C(=O)OC1=CC=CC(=C1)[C@H](C)N(C)C	C[C@@]12CCN([C@@H]1)N(C3=C2C=C(C=C3)OC(=O)NC)C	CN(C)C(=O)OC1=CC=CC(=C1)[N+](C)(C)C	C[N+]1=CC=CC(=C1)OC(=O)N(C)C

Fuente: información recolectada con ayuda de Pubchem.

Los parámetros de las reglas de Lipinski son fundamentales para predecir la biodisponibilidad y el potencial terapéutico de un compuesto en el organismo, especialmente en su administración oral. Las reglas de Lipinski, establecidas para orientar el diseño de fármacos, ayudan a identificar moléculas con características adecuadas para

atravesar las membranas biológicas, para alcanzar el sitio de acción deseado en el organismo. Estas reglas indican, por ejemplo, que un peso molecular bajo (menor a 500 g/mol) mejora la difusión pasiva a través de la bicapa lipídica y evita problemas de solubilidad en agua, mientras que un logP bajo favorece el balance entre solubilidad y permeabilidad.⁹⁵

En el análisis de los curcuminoides, como la curcumina y la demetoxicurcumina, se observa que estos cumplen con los criterios de Lipinski, incluyendo peso molecular adecuado y logP dentro del rango establecido, lo cual sugiere una buena capacidad de absorción y biodisponibilidad oral. Estos resultados refuerzan el potencial de estos compuestos como candidatos terapéuticos en el tratamiento de condiciones como el Alzheimer, dado que cumplen con los requisitos fisicoquímicos esenciales para una adecuada penetración y efecto en el sistema nervioso central.⁹⁵

4.1 Desarrollo del modelo QSAR

El modelo QSAR desarrollado utilizó los valores de IC50 experimentales de cuatro inhibidores de AChE basados en carbamatos: rivastigmina, neostigmina, fisostigmina y piridostigmina mencionados en la tabla 16. Estos valores experimentales permitieron construir una ecuación que relaciona la actividad biológica de los compuestos con sus propiedades estructurales y fisicoquímicas. La ecuación generada incluye como descriptores la masa molar, el P y los enlaces rotables, siendo estos factores determinantes para la predicción de la actividad inhibitoria de AChE.

Tabla 16. Datos de entrenamiento y descriptores moleculares utilizados en el modelo QSAR para carbamatos inhibidores de AChE

Carbamatos	Datos de entrenamiento	Descriptores moleculares		
	IC50 carbamatos	Masa Molar	P	Enlace rotables
Rivastigmina	4.15	250.34 g/mol	562.34	9
Fisostigmina	3.39	275.35 g/mol	58.88	5
Neostigmina	22.2	223.29 g/mol	87.1	7
Piridostigmina	1010	181.21 g/mol	3.72	4

Fuente: elaboración propia.

La ecuación obtenida fue la siguiente:

$$\text{IC50} = 3.610792335969 \times 10^3 - 8.968844860489 \times (\text{masa molar}) + 1.504776781605 \times (\text{P}) - 2.452864321070 \times 10^2 \times (\text{número de enlaces rotables})$$

Este modelo sugiere que la masa molar y la rotación de enlaces tienen una influencia negativa en el IC50, donde un aumento en estos descriptores podría reducir la actividad inhibitoria. Por otro lado, el P muestra un efecto positivo en el IC50, lo cual implica que una mayor lipofilia tiende a favorecer la actividad biológica inhibitoria de los compuestos.

En la predicción de IC50 para los análogos de la curcumina, se aplicó el modelo QSAR desarrollado a seis derivados específicos, el cual dio como resultado valores de IC50 predichos de: curcumina (810.66 μM), demetoxicurcumina (1570.57 μM), di-o-metil-demetoxicurcumina (11,104.81 μM), bisdemetoxicurcumina (2251.91 μM), ciclocurcumina (6368.64 μM) y tetrahidrocurcumina (1850.23 μM). Los resultados muestran que la curcumina y la demetoxicurcumina presentan los valores de IC50 más bajos entre los análogos evaluados, lo que sugiere un mayor potencial inhibitorio en comparación con los demás curcuminoides. Por otro lado, el valor de IC50 para di-o-metil-demetoxicurcumina fue el más alto, lo que indica una actividad inhibitoria considerablemente menor frente a los otros análogos.

Tabla 17. Descriptores moleculares de IC50 predichos de los curcuminoides en el modelo QSAR

Curcuminoides	Descriptores moleculares			IC50 predicho
	Masa Molar	P	Enlace rotables	
Curcumina	368.38 g/mol	2290.87	12	810.66 μM
Demetoxicurcumina	338.35 g/mol	2290.87	10	1570.57 μM
Di-O-metildemetoxicurcumina	366.41 g/mol	9120.11	12	11,104.81 μM
Bisdemetoxicurcumina	308.33 g/mol	2238.72	8	2251.91 μM
Ciclocurcumina	368.38 g/mol	5495.41	9	6368.64 μM
Tetrahidrocurcumina	372.41 g/mol	1584.89	14	1850.23 μM

Fuente: elaboración propia.

El modelo QSAR nos ayuda a observar que algunos análogos de la curcumina presentan valores de IC50 predichos que sugieren un potencial significativo como inhibidores de la ACHE. Estos resultados ayudan a obtener más posibilidades de verificar la curcumina y otros análogos como agentes terapéuticos para tratamiento del Alzheimer. Los bajos valores de IC50 predichos indican que ciertas características estructurales pueden favorecer la interacción con la AChE, lo cual es esencial en el desarrollo de tratamientos efectivos.

4.2 Acoplamiento molecular

En esta investigación, la diana molecular seleccionada fue la acetilcolinesterasa (AChE), receptor sobre el cual se realizará el acoplamiento molecular o *docking*. Este receptor se puede obtener fácilmente de la base de datos de proteínas RCSB Protein Data Bank (PDB), mediante el identificador 1GQR. Para optimizar el receptor para el *docking*, se utiliza la herramienta Chimera, que permite eliminar posibles interferencias en el sitio de unión, como moléculas de agua, iones u otras sustancias no deseadas. Este proceso de limpieza también se aplica a los ligandos, para garantizar que tanto el receptor como los ligandos estén en condiciones ideales para el análisis de *docking*.

Tabla 18. Afinidad de unión (cambio en energía libre de Gibbs) de la rivastigmina, curcumina y sus análogos estructurales

Molécula	Afinidad de unión (kcal/mol)	IC50 (μM)
Rivastigmina	-7.895	4.15
Curcumina	-7.046	810.66
Bisdemetoxicurcumina	-10.086	2251.91

Ciclocurcumina	-8.250	6368.64
Demetoxicurcumina	-9.864	1570.57
Di-O-metildemetoxicurcumina a	-9.620	11104.81
Tetrahidrocurcumina	-9.121	1850.23

Fuente: elaboración propia.

En términos generales, los valores de IC50 y afinidad de unión están relacionados de manera que un IC50 más bajo y una afinidad de unión más negativa indican mayor eficacia inhibitoria. En este caso, la rivastigmina muestra una alta congruencia entre sus valores de -7.895 kcal/mol de afinidad de unión y 4.15 μ M de IC50, lo que confirma su efectividad como inhibidor de la AChE.

La curcumina mostró una afinidad de -7.046 kcal/mol y un IC50 elevado de 810.66 μ M, lo cual es congruente con su menor eficacia en comparación con la rivastigmina. En cambio, la bisdemetoxicurcumina presenta una afinidad de unión muy baja (-10.086 kcal/mol), lo que sugiere una unión estable con la AChE; sin embargo, su IC50 es relativamente alto (2251.91 μ M). Esto podría indicar que, a pesar de la estabilidad de la unión, su capacidad inhibitoria efectiva es menor, lo cual podría atribuirse a factores adicionales que limitan su actividad en condiciones biológicas.

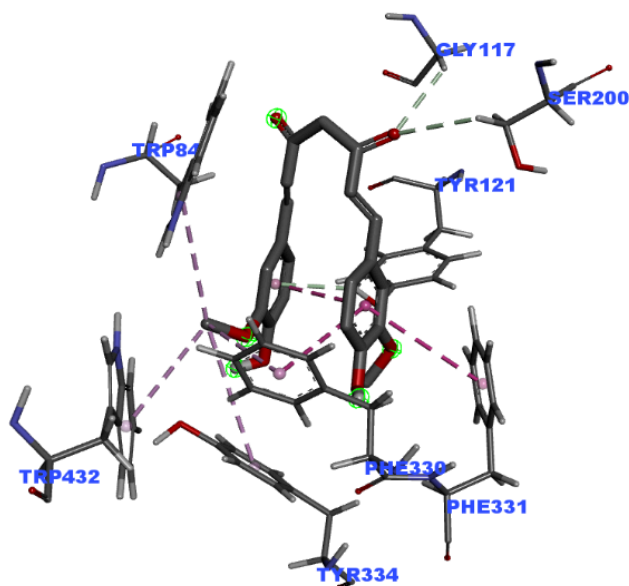
La ciclocurcumina presenta una afinidad moderada de -8.250 kcal/mol y un IC50 muy alto de 6368.64 μ M, lo cual es congruente con una baja efectividad como inhibidor. De forma similar, la demetoxicurcumina muestra cierta congruencia entre su alta afinidad de unión (-9.864 kcal/mol) y un IC50 elevado (1570.57 μ M), lo que sugiere una efectividad moderada. La di-O-metildemetoxicurcumina tiene una alta afinidad de unión (-9.620 kcal/mol), pero un IC50 extremadamente alto (11104.81 μ M), lo que indica que, a pesar de la estabilidad en la unión, su capacidad para inhibir la enzima de manera efectiva es limitada, como en el caso de la bisdemetoxicurcumina. Finalmente, la tetrahidrocurcumina

muestra una afinidad de -7.023 kcal/mol y un IC50 alto de 1850.23 μ M, lo cual es congruente con una eficacia inhibidora baja.

Estos datos sugieren que algunos análogos de la curcumina poseen una afinidad de unión más fuerte que la rivastigmina, lo que puede indicar un mayor potencial inhibidor en términos de estabilidad del complejo ligando-AChE. Este hallazgo refuerza la viabilidad de los análogos de curcumina como posibles agentes terapéuticos, al proporcionar una unión más estable con la enzima, lo cual podría traducirse en una inhibición más eficiente de la actividad de AChE. La bisdemetoxicurcumina, en particular, destaca por su afinidad de unión notablemente baja, lo que podría hacerla un candidato prometedor para investigaciones futuras en el tratamiento de afecciones como el Alzheimer, donde la inhibición de AChE es un objetivo terapéutico importante. Se identificaron los aminoácidos esenciales del sitio activo de la AChE, lo cual se logró evidenciar mediante un artículo científico. Se definió el sitio activo de la enzima, donde destacan GLU327, HIS440 y SER200.

Figura 12. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la curcumina

Curcumina (-9.410 kcal/mol)



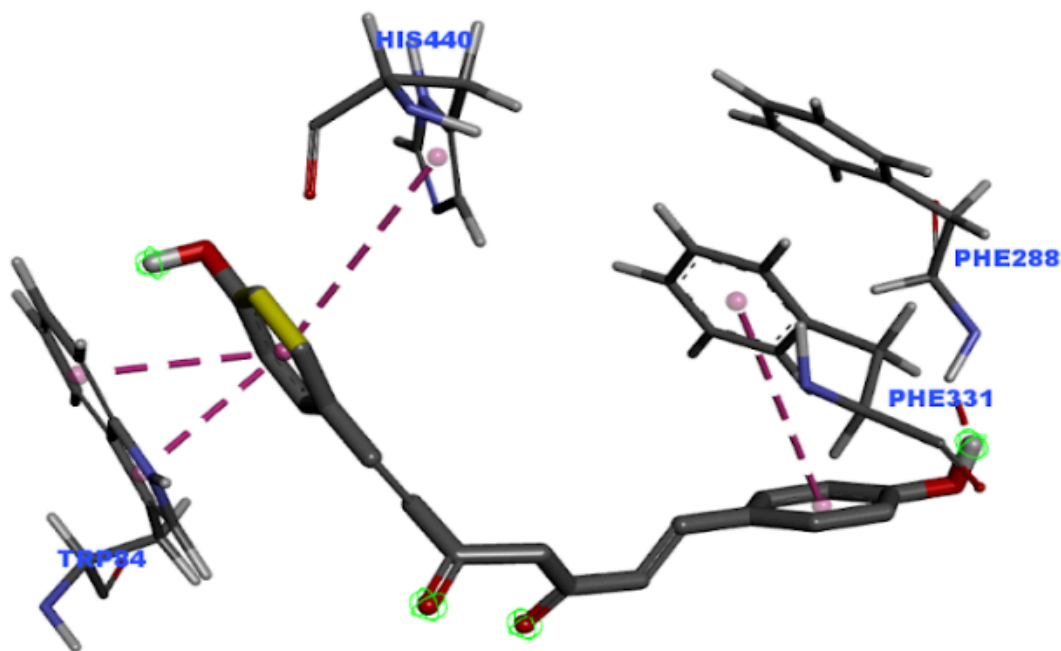
Fuente: elaboración propia.

La figura 12 muestra la interacción de la curcumina con el sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), en la cual se observa una afinidad de unión de -9.410 kcal/mol, lo que sugiere una interacción estable entre el compuesto y la enzima. En esta visualización tridimensional, es evidente que la curcumina se posiciona en el sitio activo de la AChE y establece una interacción significativa con el aminoácido SER200.

La interacción con SER200 es particularmente relevante, ya que este aminoácido es uno de los componentes esenciales del sitio catalítico de la AChE, y su interacción con la curcumina podría interferir en la actividad enzimática, lo cual contribuye a la inhibición de la enzima. Además de SER200, la proximidad de la curcumina a otros aminoácidos cercanos, como TYR121, TRP84, TYR334, GLY117, TRP432, PHE330 y PHE331, sugiere que pueden formarse interacciones adicionales, como enlaces de hidrógeno o interacciones de Van der Waals, que favorecen una unión más fuerte y específica en el sitio activo.

Figura 13. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la bisdemetoxicurcumina

Bisdemetoxicurcumina (-10.086 kcal/mol)

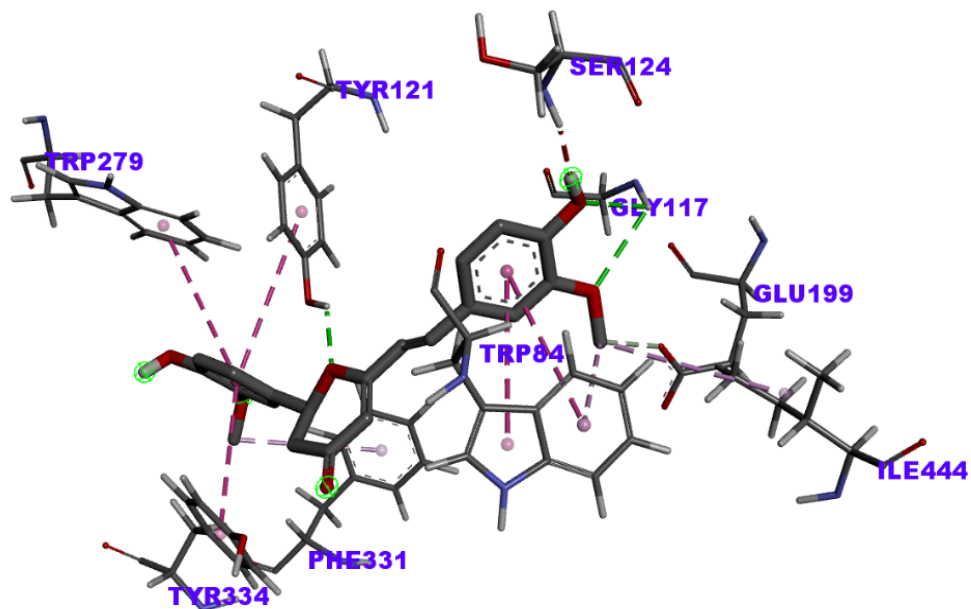


Fuente: elaboración propia.

La figura 13 muestra la interacción de la bisdemetoxicurcumina con el sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), con una afinidad de unión de -10.086 kcal/mol, que indica una interacción muy estable y posiblemente más fuerte que la observada con la curcumina. En esta representación tridimensional, se observa que la bisdemetoxicurcumina se orienta en el sitio activo de la AChE, e interactúa específicamente con el aminoácido HIS440. Además de HIS440, se observan interacciones con otros aminoácidos cercanos, como PHE288, TRP84 y PHE331.

Figura 14. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la ciclocurcumina

Ciclocurcumina (-9.096 kcal/mol)



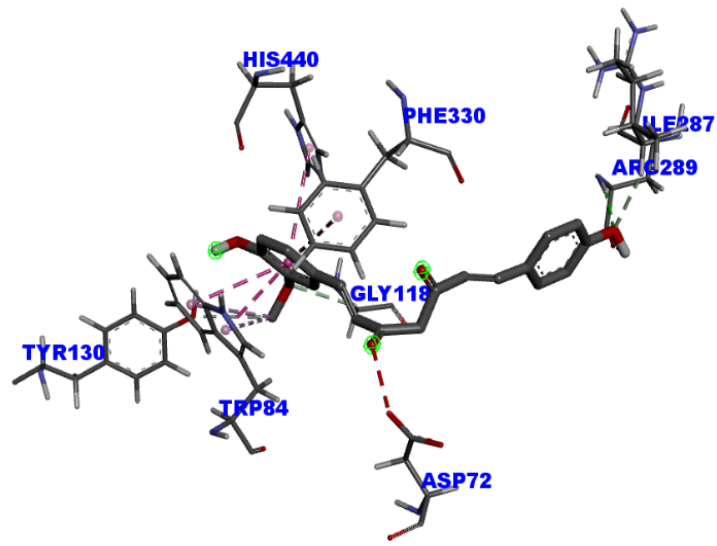
Fuente: elaboración propia.

La figura 14 muestra el acoplamiento molecular de la **ciclocurcumina** con la acetilcolinesterasa (AChE), donde se obtiene una afinidad de unión de **-9.096 kcal/mol**. En este caso, la ciclocurcumina no interactúa directamente con los aminoácidos del sitio activo de la AChE (GLU327, HIS440, SER200). Sin embargo, se observa que la molécula establece interacciones con otros aminoácidos cercanos que son relevantes en el entorno del sitio activo, como TRP84, GLY117, PHE331, TYR121 y TYR334.

La presencia de interacciones con aminoácidos como TRP84 y PHE331, que han sido identificados en otros estudios como importantes en la estabilización de ligandos dentro de la AChE, sugiere que la ciclocurcumina aún podría ejercer cierto grado de inhibición sobre la enzima, aunque quizás de manera menos directa o efectiva que los compuestos que interactúan con el sitio activo principal. Las interacciones con GLY117 y TYR334 también contribuyen a estabilizar la unión de la ciclocurcumina, lo cual respalda la afinidad de unión observada.⁹⁶

Figura 15. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la desmetoxicurcumina

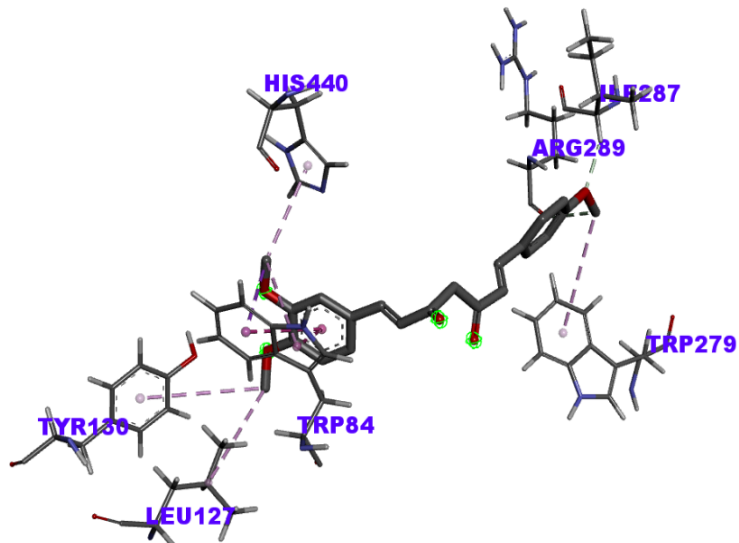
Desmetoxicurcumina (-9.864 kcal/mol)



Fuente: elaboración propia.

Figura 16. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la di-O-metildemetoxicurcumina

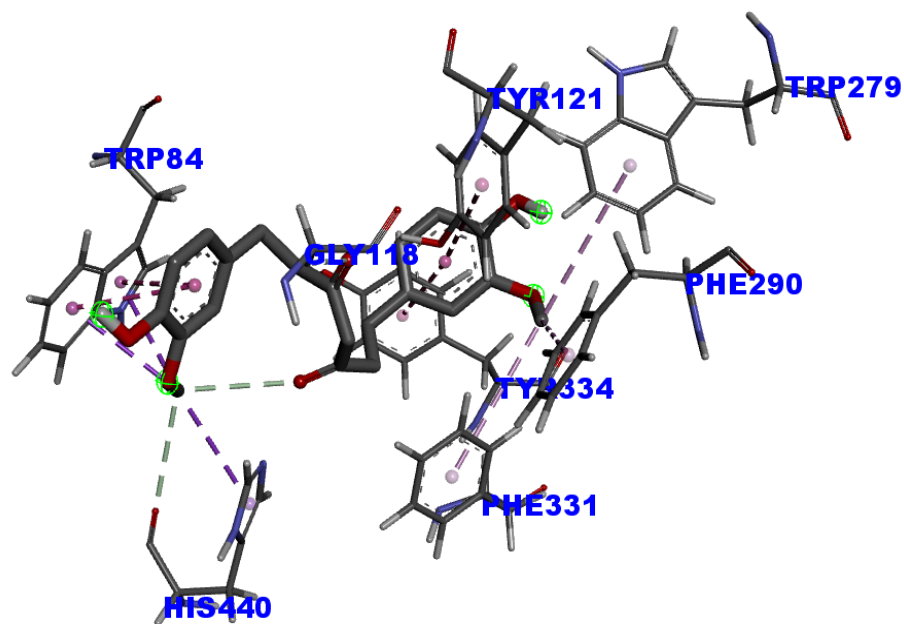
Di-O-Metildemetoxicurcumina (-9.620kcal/mol)



Fuente: elaboración propia.

Figura 17. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la tetrahydrocurcumina

Tetrahydrocurcumina (-9.620kcal/mol)



Fuente: elaboración propia.

En las figuras 15, 16 y 17 se observa el acoplamiento molecular de los análogos de curcumina, demetoxicurcumina, di-O-metildemetoxicurcumina y tetrahydrocurcumina, los cuales mostraron afinidades de unión con la AChE de -9.864 kcal/mol, -9.620 kcal/mol y -9.620 kcal/mol, respectivamente. Estas afinidades de unión negativas indican que las tres moléculas pueden formar complejos estables con la AChE, lo que sugiere un potencial inhibidor sobre esta enzima, importante en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer.

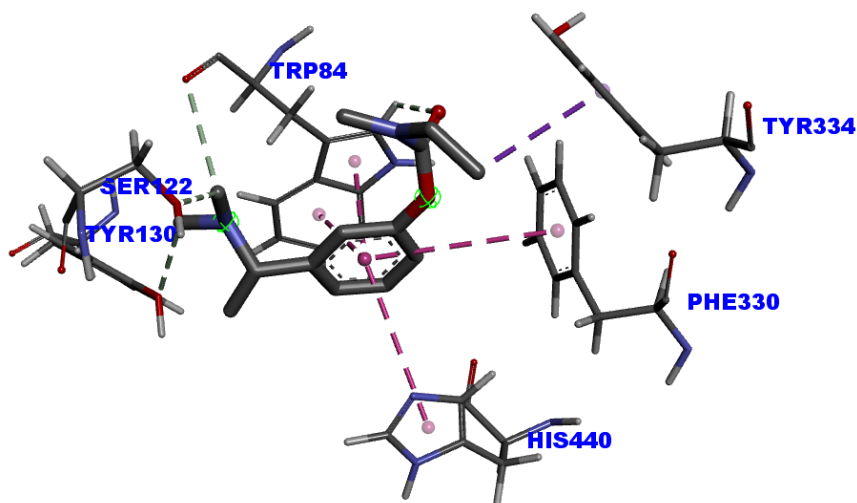
Los tres compuestos comparten una interacción esencial con el aminoácido HIS440, el cual es parte del sitio activo de la AChE. Esta interacción desempeña un papel importante en el mecanismo catalítico de la enzima. La presencia de HIS440 como punto de unión en las tres moléculas indica que estos análogos de curcumina podrían interferir en la actividad enzimática de manera efectiva, al unirse de forma estable en el sitio activo.

Además de HIS440, estos análogos interactúan con otros aminoácidos importantes. TRP84 es otro residuo común en las tres interacciones, lo cual es relevante, ya que este aminoácido ayuda en la estabilización de ligandos en el sitio activo de la AChE. Esta interacción sugiere que TRP84 también contribuye a la afinidad de unión y refuerza la estabilidad del complejo en cada caso.

Además de HIS440, tanto la desmetoxicurcumina como la di-O-metildemetoxicurcumina interactúan con los aminoácidos TRP84, TYR130, ARG289 e ILE287. Por otro lado, la tetrahydrocurcumina también presenta su unión en HIS440 y comparte interacciones con TRP84, al igual que los otros dos análogos, así como con GLY118, que es común con la demetoxicurcumina, y TRP279, compartido con la di-O-metildemetoxicurcumina.

Figura 18. Representación en 3D del acoplamiento molecular con AChE de la rivastigmina

Rivastigmina (-7.895 kcal/mol)



Fuente: elaboración propia.

La representación en 3D del acoplamiento molecular de la rivastigmina, utilizada como fármaco de control, muestra una afinidad de unión de -7.895 kcal/mol con la acetilcolinesterasa (AChE). Aunque su afinidad de unión es menor en comparación con los análogos de curcumina evaluados, su interacción con aminoácidos clave del sitio activo proporciona un punto de referencia importante. Este valor sirve como un estándar con el cual comparar la estabilidad y potencial inhibidor de los análogos de curcumina. Al observar que los análogos de curcumina presentan afinidades de unión más negativas, es posible inferir que estos compuestos podrían establecer interacciones más estables y eficaces en el sitio activo de la AChE en comparación con la rivastigmina.

En este acoplamiento, la rivastigmina interactúa con varios aminoácidos esenciales, incluidos: TRP84, SER122, TYR130, HIS440, PHE330 y TYR334. La presencia de HIS440 y TRP84 en las interacciones es particularmente relevante, ya que estos aminoácidos han sido identificados en los análogos de la curcumina como fundamentales para la actividad catalítica y la estabilización de ligandos en el sitio activo de la AChE.

4.3 Propuesta del farmacóforo

La determinación del farmacóforo es uno de los métodos indirectos más empleados en la investigación farmacológica para identificar los elementos estructurales esenciales en compuestos con actividad biológica específica. Este patrón farmacofórico se define por el conjunto de grupos funcionales o segmentos moleculares y su disposición relativa en el espacio, factores que resultan críticos para asegurar una interacción adecuada con el sitio de unión de la proteína objetivo. Esta representación se visualiza mediante un mapeo tridimensional que permite establecer los requerimientos espaciales y electrónicos necesarios para la actividad biológica deseada.⁹⁷

Uno de los desafíos principales en la identificación del farmacóforo radica en encontrar elementos comunes entre compuestos que, a pesar de compartir una misma actividad biológica, pueden presentar estructuras significativamente diferentes. Este mapa

tridimensional característico surge generalmente de la superposición de las conformaciones bioactivas de los ligandos, es decir, de las conformaciones adoptadas por estos en el sitio de unión, con el objetivo de identificar porciones moleculares recurrentes y relevantes para la actividad inhibitoria.⁹⁷

El conocimiento del farmacóforo no solo es fundamental para diseñar nuevas moléculas con actividad similar, sino que también permite inferir características del sitio activo de la enzima, ya que se espera que este sitio sea complementario en cuanto a forma y distribución de cargas con el patrón farmacofórico identificado. En el diseño del farmacóforo propuesto para esta investigación, se emplearon dos anillos aromáticos debido a la observación de interacciones recurrentes con aminoácidos clave en la AChE, como TRP84 y HIS440, los cuales se presentan en casi todos los análogos evaluados y refuerzan la estabilidad y la especificidad de la interacción. Este enfoque se complementa con la identificación de distancias óptimas entre los anillos aromáticos observados en los análogos, lo cual permite una mayor precisión en la definición del modelo farmacofórico y en la posterior evaluación de su eficacia como inhibidores de la AChE.⁹⁷

Para la propuesta del farmacóforo en esta investigación, se tomaron en cuenta las interacciones recurrentes observadas entre los análogos de curcumina y la acetilcolinesterasa (AChE), analizadas mediante acoplamiento molecular en Discovery Studio. A partir de estas interacciones, se propuso un modelo de farmacóforo basado en la presencia de dos anillos aromáticos a distancias específicas, ya que estos demostraron una relevancia significativa en las interacciones con aminoácidos clave del sitio activo de la enzima.

La elección de los anillos aromáticos se fundamenta en la observación de interacciones estables y consistentes con los aminoácidos esenciales en el sitio activo de la AChE. En la mayoría de los análogos de curcumina y el fármaco de control (rivastigmina), los anillos aromáticos establecen interacciones con residuos como TRP84, HIS440, PHE331 e ILE287. Estas interacciones se consideran fundamentales para la afinidad de unión y la estabilidad del complejo ligando-receptor. Los anillos aromáticos fueron seleccionados sobre otros grupos funcionales debido a su capacidad para formar

interacciones pi-pi con los residuos aromáticos del sitio activo, lo cual contribuye a la estabilización del inhibidor en la enzima.

Interacción con TRP84 y HIS440:

TRP84 fue identificado en todos los análogos como un punto de interacción esencial con uno de los anillos aromáticos, lo que sugiere su rol estabilizador en la unión del inhibidor a la AChE. Este residuo forma interacciones pi con el anillo aromático, y genera una disposición favorable para el ligando en el sitio activo. La rivastigmina, utilizada como control, también muestra esta interacción, lo cual confirma su importancia.

HIS440, presente en casi todos los compuestos (con excepción de curcumina y ciclocurcumina), contribuye adicionalmente a la estabilización de la unión. Esta interacción con el anillo aromático se traduce en una mayor estabilidad del complejo, lo cual es deseable en el diseño de inhibidores de la AChE.

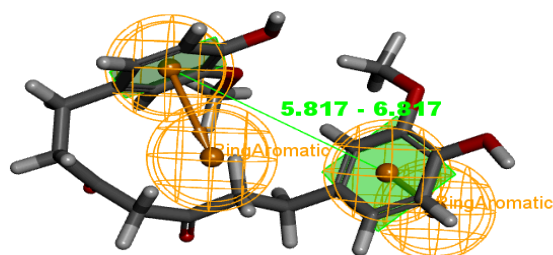
Interacción con PHE331 e ILE287:

En el segundo anillo aromático, los residuos PHE331 e ILE287 son claves en diferentes análogos. PHE331 es común en la curcumina, tetrahydrocurcumina, bisdemetoxicurcumina y ciclocurcumina, lo que indica una disposición óptima de este anillo aromático para interactuar con este residuo y proporcionar estabilidad adicional en el sitio activo.

ILE287, presente en demetoxicurcumina y di-O-metildemetoxicurcumina, sugiere una posible adaptación estructural en estos análogos que favorece su interacción con este residuo. Esto respalda la idea de que un segundo anillo aromático permite flexibilidad en el diseño del farmacóforo para maximizar la interacción con aminoácidos específicos.

Para determinar el rango de distancia óptimo entre los anillos aromáticos en los análogos de curcumina, se analizaron las estructuras moleculares de cada compuesto y se midió la distancia entre los centros de los anillos aromáticos. A continuación, se presenta un análisis de cada molécula con la distancia entre sus anillos.

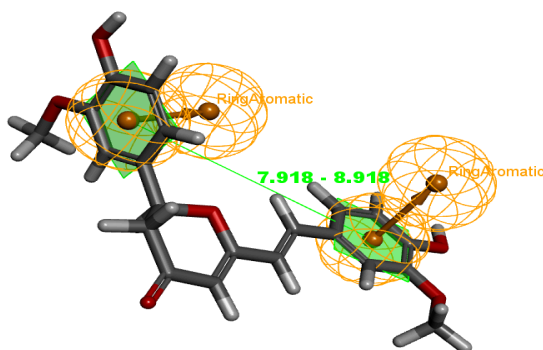
Figura 19. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo tetrahydrocurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos (5.817 – 6.817 Å)



Fuente: elaboración propia.

La tetrahydrocurcumina presenta la menor distancia entre anillos aromáticos (5.817 – 6.817 Å), como se logra evidenciar en la figura 19, lo cual sugiere una estructura compacta que facilita interacciones cercanas y estables. Esta corta distancia permite que los anillos se orienten de manera óptima para maximizar las interacciones hidrofóbicas en el sitio activo de AChE, lo que contribuye a la estabilidad del complejo.

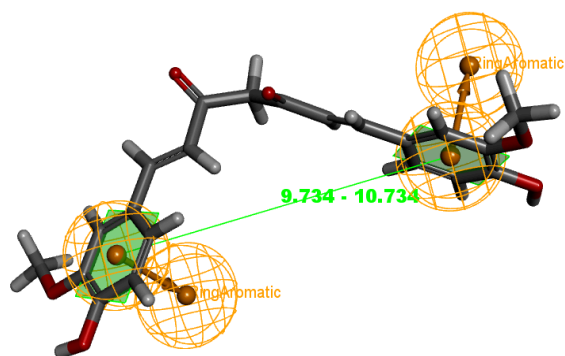
Figura 20. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo ciclocurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos (7.918 – 8.918 Å)



Fuente: elaboración propia.

La ciclocurcumina también presenta una disposición relativamente compacta entre los anillos aromáticos, cercana al límite inferior (tetracurcumina).

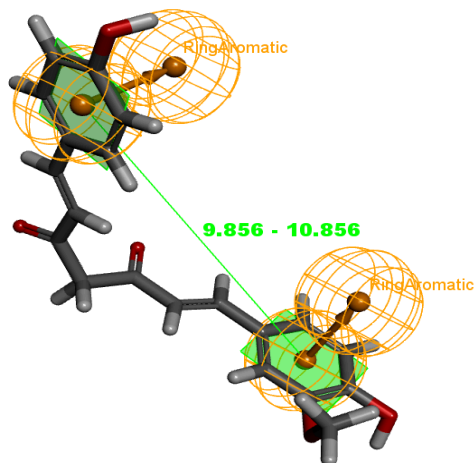
Figura 21. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo curcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos (9.734 – 10.734 Å)



Fuente: elaboración propia.

La curcumina, como se observa en la figura 21, muestra una distancia moderada entre sus anillos de 9.734 -10.734 Å, lo cual proporciona flexibilidad estructural sin comprometer la estabilidad de la interacción en el sitio activo. Esta distancia permite una orientación adecuada de los anillos para facilitar tanto interacciones π - π como hidrofóbicas con los aminoácidos del sitio activo.

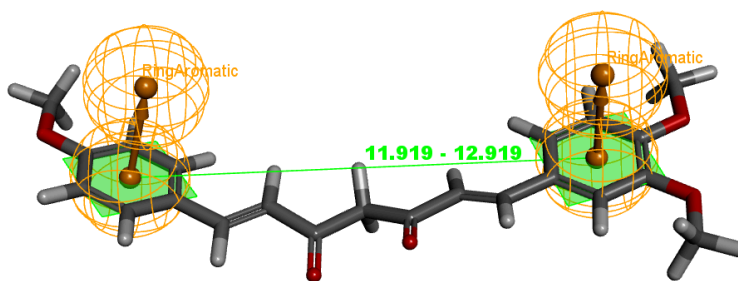
Figura 22. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo demetoxicurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos (9.856 – 10.856 Å)



Fuente: elaboración propia.

La demetoxicurcumina, con una disposición similar a la curcumina, presenta una distancia que permite estabilidad y flexibilidad en la unión al sitio activo, la cual es de 9.856 – 10.856 Å. Esta distancia es ideal para permitir una interacción efectiva y fuerte con el entorno hidrofóbico de la AChE.

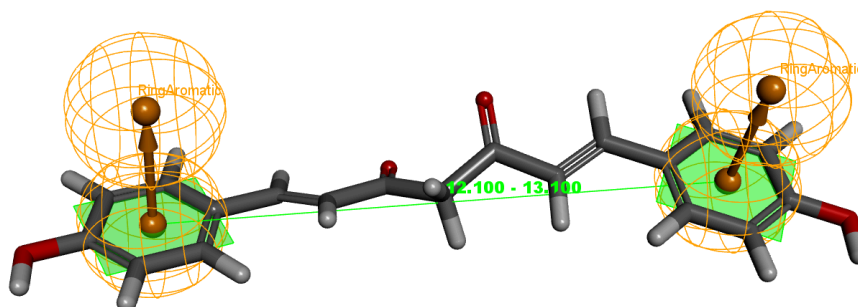
Figura 23. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo di-O-metildemetoxicurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos (11.919 – 12.919 Å)



Fuente: elaboración propia

La di-O-metildemetoxicurcumina presenta una distancia mayor entre anillos, de 11.919 -12.919 Å, lo cual podría proporcionar una orientación ligeramente más flexible. Esta distancia permite mantener una disposición favorable para la unión, sin embargo, podría no ser tan compacta como la de la tetrahydrocurcumina o la ciclocurcumina.

Figura 24. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el análogo bisdemetoxicurcumina, con la distancia entre los dos anillos aromáticos (12.100 – 13.100 Å)



Fuente: elaboración propia.

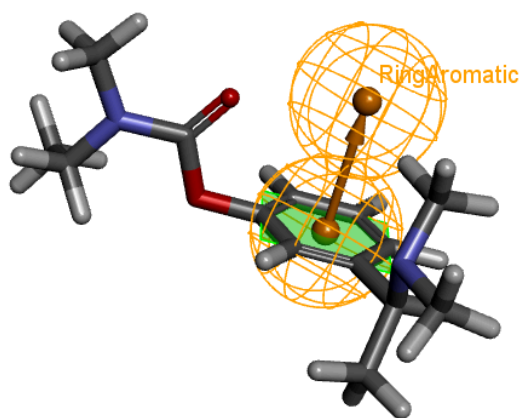
La bisdemetoxicurcumina presenta la mayor distancia entre anillos aromáticos de todos los compuestos evaluados, lo que podría proporcionar una estructura más expandida en el sitio activo de la AChE.

A partir del análisis de los análogos de curcumina, se determinaron las distancias óptimas entre los anillos aromáticos, en función de sus interacciones con aminoácidos en el sitio activo de la acetilcolinesterasa (AChE). En las figuras de acoplamiento molecular, las distancias entre los anillos aromáticos de los diferentes análogos varían entre 5.817 Å y 13.100 Å. La tetrahydrocurcumina presenta la distancia más corta, de 5.817 Å, mientras que la bisdemetoxicurcumina muestra la distancia más larga, con 13.100 Å. Estas variaciones permitieron proponer que la separación ideal entre los anillos aromáticos para el modelo de farmacóforo debe estar en el rango de 5.817-13.100 Å, lo cual ofrece una flexibilidad

estructural suficiente para adaptarse al sitio activo de la AChE y establecer interacciones efectivas con los aminoácidos relevantes.

El modelo de farmacóforo propuesto se basa en la presencia de dos anillos aromáticos separados por esta distancia ideal. Este diseño se sustenta en las interacciones observadas entre los anillos aromáticos y aminoácidos críticos del sitio activo de AChE, como TRP84, HIS440, PHE331 e ILE287. La elección de los anillos aromáticos como elementos centrales no solo proporciona estabilidad y especificidad en la unión al sitio activo, sino que también permite una flexibilidad estructural que maximiza las interacciones inhibitorias. Estas interacciones incluyen fuerzas π - π e hidrofóbicas, fundamentales para asegurar la afinidad y eficacia del inhibidor.

Figura 25. Representación en 3D del modelo farmacofórico para el fármaco de control, rivastigmina



Fuente: elaboración propia.

Aunque la rivastigmina se incluyó en este estudio únicamente como fármaco de control, su estructura y afinidad de unión refuerzan la propuesta del modelo de farmacóforo. En el caso de la rivastigmina, se observan interacciones significativas con TRP84 y HIS440, los mismos aminoácidos involucrados en las interacciones de los análogos de curcumina con

AChE. Esta consistencia en los puntos de interacción subraya la importancia de los anillos aromáticos en el modelo de farmacóforo propuesto, lo que valida su elección y refuerza la efectividad de este diseño para futuras investigaciones y desarrollos de inhibidores de AChE basados en estructuras análogas a la curcumina.

CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. Los resultados confirmaron que los análogos de la curcumina cumplen con los criterios de Lipinski y Veber, lo que respalda su potencial de biodisponibilidad y viabilidad como candidatos terapéuticos. Entre los descriptores analizados, la masa molar, el logP y el número de enlaces rotables se destacaron como determinantes significativos en la predicción de la actividad biológica frente a la AChE. Específicamente, un P elevado y un menor número de enlaces rotables favorecieron una mayor afinidad con la enzima, posicionando a la curcumina y la demetoxicurcumina como los compuestos más prometedores, en términos de características estructurales y potencial terapéutico.
2. El modelo QSAR y los estudios de acoplamiento molecular validaron que los análogos de curcumina tienen el potencial de actuar como inhibidores de la AChE, especialmente en comparación con la rivastigmina, que fue utilizada como fármaco de control. Los resultados evidencian que es posible predecir y mejorar la actividad biológica de compuestos mediante herramientas computacionales, lo que representa un avance importante en el diseño de tratamientos más específicos y efectivos para la enfermedad de Alzheimer.
3. En el análisis de acoplamiento molecular, la bisdemetoxicurcumina presentó una afinidad de unión más negativa (-10.086 kcal/mol) que la rivastigmina (-7.895 kcal/mol), lo que indica una interacción más estable con la AChE. Sin embargo, su IC50 elevado (2251.91 μ M) refleja una menor efectividad inhibitoria. Por otro lado, la curcumina mostró un equilibrio entre afinidad de unión (-7.046 kcal/mol) y actividad inhibitoria (810.66 μ M), lo que la posiciona como un análogo competitivo frente a la rivastigmina. Esta comparación permitió identificar a la bisdemetoxicurcumina y a la curcumina como los candidatos más prometedores para futuras investigaciones.
4. El modelo farmacofórico propuesto se basa en dos anillos aromáticos separados por distancias de 5.817 Å a 13.100 Å, lo que asegura interacciones significativas con aminoácidos como TRP84, HIS440 y PHE331 en el sitio activo de la AChE. Este diseño refuerza la importancia de los anillos aromáticos en la estabilización del

complejo ligando-receptor, y proporciona un marco estructural útil para el desarrollo de nuevos inhibidores.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda a la Universidad Internacional de las Américas invertir en licencias para *software* de química computacional, como Schrödinger Suite y ChemMaster, entre otras aplicaciones que son pagas. Estos programas permitirían a los estudiantes y docentes realizar estudios de *docking* molecular, diseño de fármacos y análisis de QSAR de manera más eficiente.
- Se recomienda al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica (COLFAR) la implementación de programas de capacitación y actualización profesional enfocados en el uso de herramientas computacionales aplicadas a la química medicinal. Estas capacitaciones deberían estar orientadas tanto a farmacéuticos en ejercicio como a futuros profesionales, para promover su acercamiento a metodologías *in silico* y técnicas como el análisis QSAR y el acoplamiento molecular.
- Se recomienda que los farmacéuticos participen en programas de capacitación continua, enfocados en el uso de herramientas *in silico*, como modelado molecular, acoplamiento molecular y análisis QSAR. Esto les permitirá estar al día con las nuevas metodologías utilizadas en la investigación y el desarrollo de fármacos.
- Se recomienda, a las compañías y laboratorios encargados de la producción de medicamentos, fomentar la investigación de moléculas derivadas de la curcumina mediante estas herramientas computacionales, debido a su potencial clínico en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer.
- Se recomienda incluir estudios de dinámica molecular para evaluar la estabilidad y flexibilidad de los complejos curcuminoides-AChE en condiciones simuladas, así como realizar análisis *in vitro* para validar los resultados predichos del modelo QSAR y el farmacóforo propuesto. Estos enfoques proporcionarían una validación más sólida y detallada sobre la interacción entre los curcuminoides y la enzima, por lo que fortalecerían la aplicabilidad de los hallazgos en contextos terapéuticos.

CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias

1. Cardiovascular P a. su. Curcumina: La Solución Completa Para Su Salud [Internet] 2022. Terrytalksnutrition.com. [citado el 11 de junio de 2024]. Disponible en: https://terrytalksnutrition.com/wp-content/uploads/old_cms/DBfiles/ArticleSpanishPDF/82136.pdf
2. Saldívar-González Fernanda, Prieto-Martínez Fernando D., Medina-Franco José L. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. Educ. quím [revista en la Internet]. 2017 [citado 2024 Oct 08]; 28(1): 51-58. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2017000100009&lng=es. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>.
3. Trías JF, Salas NS, Herrera BM. Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada [Internet]. Neuroeje.com. [citado el 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.neuroeje.com/articulos/67.pdf>
4. Dorta, Patricia Delgado, et al. "La cara B del Alzheimer: el rol de los/as cuidadores/as informales." (2024). Obtenido de <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/37039/La%20cara%20B%20del%20Alzheimer%20el%20rol%20de%20losas%20cuidadoresas%20informales.%20.pdf?sequence=1>
5. Acosta Castillo I, Rodríguez-Salgado A, Borges G, Llibre-Guerra J, Acosta D, Guerra M, Jiménez Velázquez IZ, Llibre-Rodríguez JJ, Salas A, Sosa AL. Neuropsychiatric symptoms and incident dementia: three-year follow-up in five Latin American countries. Arch Neurocienc [Internet]. 2024 Apr. 23 [cited 2024 Oct, 20];29(S1). Available from: <https://archivosdeneurociencias.org/index.php/ADN/article/view/587>
6. Organización Mundial de la Salud, Demencia [Internet] 2023. Who.int. [citado el 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
7. Tratamientos farmacológicos de la enfermedad de Alzheimer. Estudio comparativo de uso en la Comunidad de Aragón [Internet]. Elsevier.es. [citado el 11 de junio de

- 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-X0213932410510787>
8. Manes F, Niro M. El cerebro del Futuro. Capítulo 2: El cerebro enfermo. Ediciones Culturales Paidós. México. 2018. Págs. 90-99.
 9. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology* [Internet]. 2020;95(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000010022>.
 10. Nobue Nakahori, Michikazu Sekine, Masaaki Yamada, et al., «Future projections of the prevalence of dementia in Japan: results from the Toyama Dementia Survey», *BMC Geriatrics*, 21, 602 (2021), <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02540-z>.
 11. Pouplana, R., Barril, X., y Luque, F. Química computacional en el diseño de fármacos: Lifescienceslab, 28-31. [Internet]. 2009. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=+Qu%C3%ADmica+computacional+en+el+dise%C3%B1o+de+f%C3%A1rmacos&btnG=#d=gs_cit&t=1732136379413&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AbpIIQxE114oJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Des
 12. La D. LA CIENCIA DE LOS PRODUCTOS NATURALES EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS [Internet] 2020. Ranf.com. [citado el 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ranf.com/wp-content/uploads/academicos/discursos/número/gomezseranillos>
 13. Mesa MD, Ramírez-Tortosa MC, Aguilera CM. Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Cúrcuma longa* L. y de los curcuminoides. [Internet] [citado el 11 de junio de 2024].
 14. Varela-Rojas I, Soto-Oviedo B. Aislamiento de extractos de jengibre y cúrcuma orgánicos obtenidos por los métodos de Fluidos Supercríticos (FSC) y arrastre con vapor para uso medicinal y alimenticio, aplicando el concepto de producción más limpia. 2019 [citado el 9 de abril de 2024]; Disponible en: <https://repositoriotec.tec.ac.cr/handle/2238/14299>

15. Fernanda I. Saldívar-González[a], Eli Fernández-de Gortari[b] y José L. Medina-Franco[c] inteligencia artificial en el diseño de fármacos: hacia la inteligencia aumentada [Internet] 2023 [citado: 2024, abril] Disponible en DOI: <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2023.2.83233>
16. Pirela Ocando, S. D., & Romero Cabezas, A. B. Síntesis experimental de análogos triptamínicos con valores teóricos obtenidos a partir de modelos QSAR y cribado virtual. [Internet] Universidad el Bosque; 2023 [citado: 2024, abril] Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12495/10580>
17. Bencomo-Martínez A, Álvarez-Ginarte YM, Sánchez-Tamayo AT, Sablón-Carrazana M, Rodríguez-Tanty C. Diseño relacional de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer: estudios QSAR y de acoplamiento molecular. Rev cuba quím [Internet]. 2022 [citado el 20 de junio de 2024];34(3):369–402. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-54212022000300369&lng=pt&tlng=es
18. Olascoaga-Del Angel Kevin Samael, Konigsberg-Fainstein Mina, Pérez-Villanueva Jaime, López Díaz-Guerrero Norma Edith. Uso de la inteligencia artificial en la investigación para el reposicionamiento de fármacos. TIP [revista en la Internet]. 2022 [citado 2024 Jun 10]; 25: e450. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2022000100306&lng=es. Epub 20-Jun-2023. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.450>
19. Bencomo-Martínez, Alberto, Álvarez-Ginarte, Yoanna María, Sánchez-Tamayo, Ayrón Thomas, Sablón-Carrazana, Marquiza, & Rodríguez-Tanty, Chryslaine. Diseño relacional de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer: estudios QSAR y de acoplamiento molecular. [Internet]. *Revista Cubana de Química*, 34(3), 369-402. Epub 24 de octubre de 2022. Recuperado en 10 de junio de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-54212022000300369&lng=es&tlng=es.
20. Kristopher Alexander Santo Cepeda, Jairo Daniel Mullo Chiluisa, Katherin Xiomara Caiza Ortiz, Edison Marcelo Huertas Escobar, Jeniffer Victoria Albán Pinzón, editor. Detección de enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer,

- Parkinson y Esclerosis lateral amiotrófica, a través del ojo [Internet]. Vol. 7. REVISTA ECUATORIANA DE MEDICINA EUGENIO ESPEJO; 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23936/ree.v7i13.9>
21. Borsari C, Trader D, Tait A, Costi M. Designing chimeric molecules for drug discovery by leveraging chemical biology. J Med Chem [Internet]. 2020 [citado el 05 de enero 2022]; 63(5):1908-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01456>.
 22. Goode-Romero Guillermo, Aguayo-Ortiz Rodrigo, Domínguez Laura. Relaciones cuantitativas estructura-actividad/propiedad en dos dimensiones empleando el programa R. Educ. quím [revista en la Internet]. 2019 [citado 2024 Jun 10] ; 30(2): 27-40. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2019000200027&lng=es. Epub 15-Nov-2019. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2019.2.67211>.
 23. Gasemiano, Mona, Owlia, Sina, Owlia, Mohammad Bagher, Revisión de medicamentos herbarios antiinflamatorios, *Avances en ciencias farmacológicas y farmacéuticas*, 2016, 9130979, 11 páginas, [Internet] 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/9130979>
 24. Pulido-Moran M, Moreno-Fernández J, Ramírez-Tortosa C, Ramírez-Tortosa M. Curcumina y Salud. Moléculas. [Internet]. 2016; 21(3):264. disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules21030264>
 25. Capacho Silva, G Construcción de un modelo para la predicción de la actividad antioxidante de derivados del eugenol aplicando la relación cuantitativa estructura-actividad. [Internet]. Universidad Santo Tomás; 2016 [citado: 2024, junio] Disponible en: <https://repository.usta.edu.co/handle/11634/1734?show=full>
 26. López Locanto Óscar. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Arch. Med Int [Internet]. 2015 Jul [citado 2024 Jun 10]; 37(2): 61-67. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200003&lng=es.

27. Bengmark S., Mesa M. ^a D., Gil A. Plant-derived health: the effects of turmeric and curcuminoids. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2009 Jun [citado 2024 Jun 11]; 24(3): 273-281. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112009000300003&lng=es.
28. Codina, E., Mancini, V., Sánchez, M. Sistema nervioso. EN: A. Vilchesy T. Legarralde (Coords.). Aspectos biológicos de la complejidad humana. La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; [Internet]. 2021 EDULP. pp. 159-196. En Memoria Académica. Disponible en: <https://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/libros/pm.6038/pm.6038.pdf>
29. Tortosa, A. Sistema Nervioso. Enfermera virtual. Colegio Oficial de Enfermeras y Enfermeros de Barcelona. España. [Internet]. 2016 <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/99/Sistema%20nervioso.?1358605492#:~:text=El%20SNC%20est%C3%A1%20formado%20por,tronco%20del%20enc%C3%A9falo%20o%20encef%C3%A1lico.&text=Adem%C3%A1s%20el%20SNC%20es%20tambi%C3%A9n,nuestros%20pensamientos%20emociones%20y%20recuerdos>.
30. BRAIDOT, Néstor. *Cómo funciona tu cerebro para dummies*. Centro Libros PAPP. [Internet]. 2013 Jun [citado 2024 Jun 11]; Recuperado de https://planetadelibrospe0.cdnstatics.com/libros_contenido_extra/28/27413_Como%20funciona%20cerebro%20DUMMIES.
31. Adrián Triglia. Los 5 lóbulos del cerebro y sus distintas funciones. Portal Psicología y Mente. [Internet]. 2015 Jun [citado 2024 Jun 11]; [https://psicologiaymente.com/neurociencias/lobulos-del-cerebro-funcionesAdrián Triglia. \(2015, agosto 25\). Los 5 lóbulos del cerebro y sus distintas funciones. Portal Psicología y Mente. Disponible en: <https://psicologiaymente.com/neurociencias/lobulos-del-cerebro-funciones>](https://psicologiaymente.com/neurociencias/lobulos-del-cerebro-funcionesAdrián%20Triglia.%20(2015,%20agosto%2025).%20Los%205%20lóbulos%20del%20cerebro%20y%20sus%20distintas%20funciones.%20Portal%20Psicología%20y%20Mente.%20Disponible%20en:%20https://psicologiaymente.com/neurociencias/lobulos-del-cerebro-funciones)
32. Yadira Azucena Lucas Flores y María Rodríguez Gámez: “El cerebro como componente del aprendizaje”, *Revista Atlante: Cuadernos de Educación y Desarrollo* [Internet]. 2020 abril [citado 2024 Abril 21]. En línea:

- <https://www.eumed.net/rev/atlante/2020/06/cerebro-componente-aprendizaje.html>
[//hdl.handle.net/20.500.11763/atlante2006cerebro-componente-aprendizaje](https://hdl.handle.net/20.500.11763/atlante2006cerebro-componente-aprendizaje)
33. Jobst BC, González-Martínez J, Isnard J, Kahane P, Lacuey N, Lahtoo SD, Nguyen DK, Wu C, Lado F. The Insula and Its Epilepsies. *Epilepsy Curr.* 2019 Jan;19(1):11-21. [Internet]. doi: 10.1177/1535759718822847. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30838920; PMCID: PMC6610377.
 34. Ostrosky, F. Desarrollo del cerebro. *Neurociencias. Honduras: Universidad Nacional Autónoma.* [Internet]. 2015 Recuperado de: <https://www.ineuroeducacion.com.mx/avisos/docs/desarrollo%20del%20cerebro.pdf>
 35. Otalvaro AMR. Neuroanatomía para psicólogos [Internet]. Colombia: Editorial Universidad Pontificia Bolivariana; 2019. Disponible en: <https://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/4781/Neuroanatom%C3%ADa%20para%20psic%C3%B3logos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 36. González FR. Teorías actuales acerca de los procesos neurodegenerativos de la enfermedad de Alzheimer. ACS [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 23 de junio de 2024];(1): 12-17. Disponible en: <https://actadecienciaensalud.cutonala.udg.mx/index.php/ACS/article/view/2>
 37. Manuel Megías, P. (n.d.). Atlas de histología VEGETAL Y animal. [Internet]. Retrieved February 28, 2021, from https://mmegias.webs.uvigo.es/guiada_a_nervioso.php
 38. Alexandra María Silva M. Franklin Santiago Quirós S. Marcos Alejo Sandoval S. Del cerebro al aula: Conceptos claves desde la Neurociencia y su aporte en la educación [Internet]. Colombia: Editorial Instituto Antioqueño de Investigación; 2019. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3524356>
 39. Portilla, O. C., Luque, A. C., Quiala, M. T., Ortega, M. F., Prats, R. A. F., Pérez, A. G., & Luque, A. C. (Internet). Neurotransmisores. *Revista Información Científica*, 52(4), 7.
 40. Enamorados-Rodríguez Y, Ilyina A, Silva-Belmares Y, Vargas-Segura AI, Martínez-Hernández JL, Segura Cenicerós EP, editores. Uso de plantas mexicanas con efecto inhibitor sobre la enzima acetilcolinesterasa como un posible tratamiento

- para la enfermedad de Alzheimer [Internet]. vol. 48. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; 2017. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956617002>
41. Ávila, H., y Pérez, I. (2017). Dopamina para principiantes. Archivo de Neurociencia, 55-57. recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2017/ane171h.pdf>
 42. Cruz Trujillo, R. Papel de los receptores dopaminérgicos D1, D3 y D4 sobre la transmisión gabaérgica en la SNR de la rata. (INTERNET). INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL 2013. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/1280/SSIT0011891.pdf>
 43. GARCÍA, Marta León. Serotonina, ciclo menstrual y síndrome premenstrual [Internet]. Medicina naturista, 2015, vol. 9, no 2, p. 43-48; 2015. Disponible en: <https://Dialnet-SerotoninaCicloMenstrualYSindromePremenstrual-5171319>.
 44. Leonardo Flavio Medina Guillén LCM. Funciones corticales superiores Neuroanatomía, neurofisiología y su relación disfuncional [Internet]. Ecuador: Prensa Religación; 2024. Disponible en: <https://press.religacion.com>
 45. Clapé Laffita Oneyda, Alfonso Castillo Alfredo. Avances en la caracterización farmacotóxica de la planta medicinal *Cúrcuma longa* Linn. MEDISAN [Internet]. 2012 Ene [citado 2024 Jul 16]; 16(1): 97-114. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000100013&lng=es.
 46. Cos PS. Cúrcuma I (*Cúrcuma longa* L.) [Internet]. Ucm.es. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/abdc6b15-a0a0-45f6-b53d-054735502289/content>
 47. Rugerio Aztatzi, Granados Balbuena, Juárez Flores. Cúrcuma, la raíz de oro, aplicaciones y beneficios a la salud Rev. inf. cient. [Internet]. abril 2020 [citado 2024 Jul 16]. Disponible en: <https://www.revistafronterabiotecnologica.cibatlaxcala.ipn.mx/volumen/vol15/pdf/vol-15-1.pdf>

48. Freire-González, Rosa A., and Marlén Vistel-Vigo. "Caracterización fitoquímica de la *Cúrcuma longa* L." *Revista Cubana de Química* 27.1 (2015): 9-18. Internet, disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2224-54212015000100001&script=sci_arttext
49. García Ariza Leidy Lorena, Olaya Montes Quim Jorge Humberto, Sierra Acevedo Jorge Iván, Padilla Sanabria Leonardo. Biological activity of three curcuminoids from *Curcuma longa* L. (turmeric) grown in Quindío, Colombia. *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. 2017 Mar [citado 2024 Jul 16] ; 22(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962017000100007&lng=es.
50. Matos A, Manzano G. Bases neurológicas de la depresión: Array. AC [Internet]. 15 de octubre de 2021 [citado 6 de octubre de 2024];(19). Disponible en: <https://revistasenlinea.saber.ucab.edu.ve/index.php/analogias/article/view/5165>
51. OMOSA, L. K.; MIDIWO, J. O.; KUETE, V. *Cúrcuma longa*. En *Medicinal spices and vegetables from Africa*. Academic press, 2017. [Internet]. [citado 2024 Jul 16] Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128092866000194>
52. Toro Paca MJ, Parra Parra DR, Pacheco Mena NV, Alvarado Galarza AG. Enfermedad de Alzheimer. *RECIMUNDO* [Internet]. 27 de septiembre de 2022 [citado 6 de octubre de 2024];6(4):68-76. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/1816>
53. Terrado Quevedo Sara Pura, Serrano Durán Catalina, Galano Guzmán Zulema Guadalupe, Betancourt Pulsán Anselma, Jiménez de Castro Morgado María Inés. Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables. *Rev. inf. cient.* [Internet]. 2018 Oct [citado 2024 Jul 16] ; 97(5): 1031-1042. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332018000501031&lng=es.
54. Romero Tirado M.A., Pampin Blanco, Gallego Gómez R, García-Caballero L, Varela Gómez M. Proteína precursora del beta-amiloide (β -App) y daño axonal difuso tras un traumatismo craneoencefálico: un punto de vista forense. *Med. leg. Costa Rica* [Internet]. 2022 Dec [cited 2024 June 23] ; 39(2): 37-50. Available

from:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152022000200037&lng=en.

55. Yegros Ruiz ML. Diseño de compuestos multidiana de interes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. Universidad de Jaén. Química Inorgánica y Orgánica; 2024. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/>
56. Cognición semántica: una aproximación matemática. Scientific Figure on ResearchGate. [Internet]. 2024 [citado 23 de junio de 2024];(1):12-17. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Figura-211-Diseccion-de-un-cerebro-normal-A-uno-correspondiente-a-un-paciente-de_fig3_338655369..
57. Cortizo AM, coordinadora general. Enfermedades metabólicas hereditarias: bases bioquímicas, moleculares, diagnóstico y tratamiento. 1a ed. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; EDULP; 2021. [Internet]. Disponible en: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/115948/Documento_completo.pdf?sequence=1#page=391
58. MERINO, E. Navarro; SENDIN, MA Conde; OSORIO, JA Villanueva. Enfermedad de Alzheimer. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2015, vol. 11, no 72, p. 4306-4315.
59. Coca García S. Nutrición para la prevención y tratamiento de la enfermedad del Alzheimer [Internet]. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina; 2024. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/>
60. Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Clin* [Internet]. 2018 May 31 [cited 2024 Jun. 24];2(2):57-73. Available from: <https://medicinaclinica.org/index.php/rmc/article/view/58>
61. Forero, F. Enfermedad de Alzheimer: desde el punto de vista neurológico y molecular. [Internet]. 2018. [citado: 2024, junio] Disponible en: <http://hdl.handle.net/11349/14967>

62. Mazorra Ruiz D. Tratamiento del Alzheimer y el Parkinson, limitaciones. Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y fármacos [Internet]. [España]: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2022. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14468/21443>
63. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Rivastigmina Stada 1,5 mg cápsulas duras EFG. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [Internet]. 2023 [citado el 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72970/FichaTecnica_72970.html
64. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Mestinon 60 mg comprimidos: Piridostigmina. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [Internet]. 2023 [citado el 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/23524/P_23524.html
65. Ceballos Medina, María. "Terapias no farmacológicas en las demencias: abordaje desde la perspectiva enfermera." (2017). Obtenido en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/11725?show=full>
66. Albert Cabrera Marco J, Martínez Pérez Rocío, Gutiérrez Ravelo Amy, Hakim Rodríguez Dayleen, Pérez Davison Gema. Pathogenesis and current treatment of Alzheimer's disease. Rev Cubana Farm [Internet]. 2014 Sep [citado 2024 Oct 06] ; 48(3): 508-518. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300016&lng=es.
67. Mirianna, G. C., Dianavell, M. R., & Rayza, H. D. La *Cúrcuma longa*. Una esperanza terapéutica. In *I Jornada Científica de Farmacología y Salud. Farmaco Salud Artemisa* [Internet]. 2021. [citado 2024 Oct 06] Disponible en: <https://farmasalud2021.sld.cu/index.php/farmasalud/2021/paper/view/113/0>
68. Herrero, A. I. Últimos avances en aplicaciones terapéuticas de *Cúrcuma Longa*L. y sus componentes aislados. [Internet]. 2021. [citado 2024 Oct 04] Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Ultimos+avances+en+aplicaciones+terapeuticas+de+C%C3%BArcuma+LongaL.+y+suscomponentesaislados&btnG=

69. Cúrcuma [Internet]. Dieti Natura. [citado el 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.dieti-natura.es/plantas-y-activos/curcuma.html>
70. González-Albadalejo, J., et al. "Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties." *An. Real Acad. Nac. Farm* 81 (2015): 278-310. Obtenido de Internet en https://www.researchgate.net/profile/Ibon-Alkorta-2/publication/298834950_Curcumin_and_curcuminoids_Chemistry_structural_studies_and_biological_properties/links/56f83d6608ae38d710a25dc7/Curcumin-and-curcuminoids-Chemistry-structural-studies-and-biological-properties.pdf
71. Sieteiglesias Mansilla V. Productos naturales como futuro tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Universidad Complutense de Madrid; 2016. Disponible en: <https://docta.ucm.es/entities/publication/7a6bb9f4-ec80-4e2a-bd4d-c19c8350046c>
72. Fernández Herrera EM. Cúrcuma longa L., de la cocina al botiquín [Internet]. Universidad de Sevilla. Grado en Farmacia; 2021. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11441/133385>
73. Cantú, J. C. La cúrcuma ayuda en la recuperación de pacientes con Alzheimer. 2015 [Internet]. Disponible en <https://www.lavidalucida.com/la-curcuma-ayuda-en-la-recuperacion-de-pacientes-con-alzheimer.html>
74. Omonte Rodríguez LA, Zulema BG. Actividad Antioxidante, Antibacteriana y Citostática de Extractos de Cúrcuma (*Curcuma longa*). GMB [Internet]. 30 de junio de 2022 [citado 15 de noviembre de 2024];45(1):12-6. Disponible en: <https://www.gacetamedicaboliviana.com/index.php/gmb/article/view/5>
75. Gavernet, L. *Introducción a la Química Medicinal*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). [Internet]. 2021 [citado 1 de noviembre de 2024] Disponible en: <https://doi.org/10.35537/10915/114312>
76. Mó O, Yáñez M. La química computacional en la nueva frontera. *Arbor* [Internet]. 30 de enero de 2011 [citado 2 de noviembre de 2024];187(Extra_1):143-55. Disponible en: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/1256>

77. Medina-Franco, J. L., Fernández-de Gortari, E., y Naveja, J. J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química*, [Internet]. citado 2 de noviembre de 2024]; Disponible en: 26(3), 180-186.
78. López MM. aplicación de técnicas computacionales de acoplamiento molecular en desarrollo enzimático [Internet]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/1f6c1c5f-9677-4b1e-9c6f-70b4d3f3ce5e/content>
79. Cuevas, O., Molina, A. y Fernández, D. Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. *Medisur*, 2016 [Internet]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v14n1/ms05114.pdf>
80. Thomas G. *Medicinal Chemistry: An introduction* [Internet]. Sons JW&., editor. 2011. Disponible en: https://books.google.es/books?id=Qe9lsbfM_m0C&dq=Medicinal+chemistry+an+introduction&lr=&hl=es&source=gbs_navlinks_s
81. Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B. W. y Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(12), 1646-1660. DOI: 10.1002/jps.1034
82. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W. y Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (12), 2615–2623. DOI: 10.1021/jm020017n
83. Muegge, I. Selection criteria for drug-like compounds. *Medicinal Research Reviews*, 2003 [citado el 8 de noviembre de 2024] 23 (3), 302–321. DOI:10.1002/med.10041.
84. Graham, P. *An introduction to medicinal chemistry*. Oxford, University Press, 2017 [citado el 8 de noviembre de 2024]

85. Maigler López, Marta. "Aplicación de técnicas computacionales de acoplamiento molecular en desarrollo enzimático." (2020). [Internet]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/b>
86. Sepúlveda Robles, D. E. Diseño de una aplicación para la simulación del Acoplamiento Molecular "Proteína-Ligando" Mediante Herramientas Basadas en Java. Tesis Maestría. Ciencias de la Computación. Departamento de Computación, Electrónica y Mecatrónica, Escuela de Ingeniería, Universidad de las Américas Puebla, 2010 [citado el 8 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/mcc/sepulveda_r_de/
87. Congacha Ochoa, Doménica Cristina, and Lorena Patricia Padrón Alvarado. Aplicación de la metodología QSAR para el desarrollo de un modelo matemático para la predicción de efectos secundarios en psicofármacos y hormonas. BS thesis. Universidad del Azuay. [Internet]. 2021 [citado el 3 de junio de 2024];246:1; 3. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/82657>
88. Villamayor R, Duchowicz PR, Castro EA. La Aplicación de la Teoría QSAR/QSPR en la Predicción de Actividades Biológicas y Propiedades Fisicoquímicas.
89. Villamayor, Rafael; Duchowicz, Pablo Román; Castro, Eduardo Alberto; La Aplicación de la Teoría QSAR/QSPR en la Predicción de Actividades Biológicas y Propiedades Fisicoquímicas; Sociedad Científica Argentina; Anales de la Sociedad Científica Argentina [Internet]. 2012 [citado el 3 de diciembre de 2024]; 246:1; 3. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/82657>
90. Blanco, A. (2017). *Docking* para el diseño de ésteres derivados de benzotiazol como posibles antifúngicos inhibidores de la N-miristoiltransferasa para el uso en procedimientos de limpieza contra el hongo *Aspergillus fumigatis*. (Tesis). Universidad Internacional de las Américas. San José, Costa Rica).
91. Zúñiga, L. (2017). Diseño molecular *in silico* de un anestésico local a partir del metabolito espilantol presente en la planta *Acmella oleracea* (Asteraceae) como agonista nociceptivo de la proteína TRPV1. (Tesis). Universidad Internacional de las Américas. San José, Costa Rica.

92. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014 Dec 1;19(12):20091-112. doi: 10.3390/molecules191220091. PMID: 25470276; PMCID: PMC6270789.
93. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Resumen de compuestos de PubChem para CID 5315472, Bisdemethoxycurcumin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bisdemethoxycurcumin>. Consultado el 7 de noviembre de 2024.
94. Daina, Antoine & Michielin, Olivier & Zoete, Vincent. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 7. 42717. 10.1038/srep42717.
95. Rodrigues G, Avelino J, Siqueira A, Ramos L, Santos G. O USO DE SOFTWARES LIVRES EM AULA PRÁTICA SOBRE FILTROS MOLECULARES DE BIODISPONIBILIDADE ORAL DE FÁRMACOS. *Quim Nova* [Internet]. 2021 [citado el 3 de octubre de 2024];44(8):1036–44. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/qn/a/yvPwPhYP6cDdxVd4wD4hJ9r/kim>,
96. S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, BA, Thiessen, PA, Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J. y Bolton, EE (2023). [Internet]. Actualización de PubChem 2023. *Nucleic Acids Res.*, 51 (D1), D1373–D1380. Disponible: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
97. Kryger G, Silman I, Sussman JL. Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020 (Aricept®): implications for the design of new anti-Alzheimer drugs. *Structure* [Internet]. ;7(3):297–307. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969212699800409>
- Gavernet L. Diseño y síntesis de fármacos con acción en el sistema nervioso central: sulfamidas anticonvulsivas. Universidad Nacional de La Plata; 2019.